

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

## Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя



Методические материалы к проведению цикла  
тематического усовершенствования врачей

Москва, 2012

Программа **«Стратегическое партнерство в здравоохранении»**, осуществляемая Американским Международным Союзом Здравоохранения (АМСЗ) в сотрудничестве с Министерством здравоохранения РФ, основана на использовании международного опыта с целью укрепления кадрового потенциала для борьбы с туберкулезом, ВИЧ/СПИДом и другими социальнозначимыми инфекционными болезнями. Для решения этой задачи совершенствуются программы до- и последипломного обучения специалистов, расширяется профессиональная консультативная помощь России третьим странам, разрабатываются и внедряются инновационные подходы к обучению по проблемам инфекционной патологии.

В рамках данного проекта, в 2012 г. коллектив ФГБУ «Центральный Научно-Исследовательский Институт Туберкулеза» Российской Академии Медицинских Наук в сотрудничестве с Американским Международным Союзом Здравоохранения разработал курс послевузовской профессиональной подготовки «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя».

Ранее разработанные курсы по вопросам ВИЧ-инфекции и туберкулеза для до- и последипломного обучения специалистов находятся в свободном доступе на сайте АМСЗ <http://www.aiha.ru/taxonomy/term/5>

Разработчики цикла тематического усовершенствования врачей «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» выражают благодарность за предоставленные материалы специалистам Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации, Представительства благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США), в Российской Федерации, Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, БУЗ Орловской области «Орловский противотуберкулезный диспансер», ОГУЗ «Томский областной противотуберкулезный диспансер».

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

**Методические материалы  
к проведению цикла  
тематического усовершенствования врачей**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА  
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

*Для врачей-фтизиатров, пульмонологов, инфекционистов,  
организаторов здравоохранения, врачей, проходящих первичную  
специализацию (интернатуру), клиническую ординатуру по  
специальности «Фтизиатрия»; профессорско-преподавательского  
состава учебных учреждений до- и последипломного обучения*

**Москва  
2012**

ББК 55.148

**Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования врачей.** — М.: Р.Валент, 2012, 656 с.

ISBN 978-5-93439-415-9

Данное издание представляет курс тематического усовершенствования врачей «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», разработанный коллективом авторов ФГБУ «Центральный Научно-Исследовательский Институт Туберкулеза» Российской Академии Медицинских Наук совместно с Американским Международным Союзом Здравоохранения. Предназначено для работников практического здравоохранения и системы профессионального медицинского образования.

© Коллектив авторов, 2012

© Американский международный союз здравоохранения, 2012

LBC 55.148

Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Postgraduate course for physicians. — Moscow: R.Valent Publishing House, 2012. 656 pp.

ISBN 978-5-93439-415-9

This publication was developed by the faculty of the Central Tuberculosis Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences in collaboration with the American International Health Alliance to support the advanced professional training course “Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis” and is intended for medical professionals.

© Collective of authors, 2012

© American International Health Alliance, 2012

**УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА**  
**цикла тематического усовершенствования**  
**врачей**

**«Диагностика и лечение туберкулеза**  
**с множественной лекарственной**  
**устойчивостью возбудителя»**

**Москва**  
**2012**

## **Разработчики**

**Под руководством заслуженного деятеля науки РФ,  
члена-корреспондента РАМН, профессора В.В. Ерохина**

- Васильева Ирина Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела фтизиатрии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Самойлова Анастасия Геннадьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Эргешов Атаджан Эргешович – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ ЦНИИТ РАМН по научной и лечебной работе;
- Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Черноусова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, руководитель лаборатории микробиологии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Зими́на Вера Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Багиров Мамед Адилевич – д.м.н., руководитель отдела легочной хирургии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Ловачева Ольга Викторовна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эндоскопии ФГБУ ЦНИИТ РАМН;
- Багдасарян Татев Рафиковна – к.м.н., научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБУ ЦНИИТ РАМН

## **Рецензенты**

- Стаханов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова;
- Иванов Александр Константинович – д.м.н., профессор, руководитель отдела фтизиопульмонологии ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ.

Учебная программа составлена на основе образовательного стандарта послевузовской профессиональной подготовки по специальности «Фтизиатрия» – 040125

Программа тематического цикла «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» одобрена на заседании Ученого совета ФГБУ ЦНИИТ РАМН (протокол № 1 от 14.01.2012) и рекомендована к использованию в системе дополнительного профессионального образования специалистов, проходящих тематическое усовершенствование.

# УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА

## 1. Цель

Совершенствование теоретических знаний и практических навыков по вопросам диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий.

## 2. Требования к уровню освоения содержания тематического цикла

### Курсант должен знать

- эпидемиологию туберкулеза, причины и механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза;
- виды микробиологической диагностики туберкулеза;
- виды лекарственной устойчивости возбудителя;
- фармакодинамику, фармакокинетику основных и резервных противотуберкулезных препаратов и возможные побочные реакции при их назначении;
- принципы составления режимов химиотерапии при МЛУ-туберкулезе;
- особенности химиотерапии в до- и послеоперационном периоде, в особых ситуациях;
- принципы инфекционного контроля;
- особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе;
- основные принципы лекарственного менеджмента противотуберкулезных препаратов.

### Курсант должен уметь

- правильно интерпретировать индивидуальные результаты тестов лекарственной чувствительности, полученные различными методами;
- разрабатывать режимы химиотерапии МЛУ-туберкулеза, в т.ч. в особых ситуациях;
- проводить мониторинг, профилактику и купирование побочных реакций на основные и резервные противотуберкулезные препараты;
- оценивать эффективность лечения больных МЛУ-туберкулезом;
- заполнять учетные и отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза;
- определять потребность в противотуберкулезных препаратах.

**Уровень компетентности**

Проведение анализа медицинской информации, основанного на принципах доказательной медицины, для определения адекватного объема медицинской помощи при МЛУ-туберкулезе, а также организация лечения МЛУ-туберкулеза.

**Коммуникативность**

Использование знаний, полученных на тематическом цикле «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», при профессиональном общении с медицинскими работниками, а также при проведении диагностики и лечения МЛУ-туберкулеза.

**Курсант должен иметь навыки**

- интерпретации результатов ТЛЧ;
- разработки режимов лечения МЛУ-туберкулеза;
- интерпретации клинико-лабораторных данных при мониторинге побочных реакций противотуберкулезных препаратов;
- предупреждения и купирования побочных реакций;
- оценки эффективности лечения больных МЛУ-туберкулезом;
- составления плана инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
- подбора средств индивидуальной защиты;
- формирования приверженности лечению МЛУ-туберкулеза;
- определения потребности в противотуберкулезных препаратах.

**Курсант должен иметь представление**

- о микробиологических методах диагностики туберкулеза;
- о видах лекарственной устойчивости возбудителя;
- об основах доказательной медицины;
- о принципах химиотерапии МЛУ-туберкулеза;
- об организации лечения МЛУ-туберкулеза, системе учета и отчетности, лекарственном менеджменте.

**Основные знания, необходимые для освоения тематического цикла**

Микробиология, общая эпидемиология, фтизиатрия, доказательная медицина, клиническая фармакология.

### 3. Объем и виды учебной работы на тематическом цикле

Вид учебной работы	Всего часов
<b>Общая трудоемкость</b>	<b>216</b>
<b>Аудиторные занятия:</b>	<b>138</b>
• лекции	54
• семинары	56
• практические занятия	28
Самостоятельная работа	72
Контроль знаний	6

### 4. Форма обучения

Очная.

### 5. Категория слушателей

Врачи по базовым специальностям «Фтизиатрия»; пульмонологи, инфекционисты, организаторы здравоохранения; врачи, проходящие первичную специализацию (интернатуру), клиническую ординатуру по специальности «Фтизиатрия»; профессорско-преподавательский состав учебных учреждений до- и последипломного обучения.

### 6. Разделы дисциплины и виды занятий

Код	Разделы дисциплины (наименование модулей и тем)	Количество часов				ВСЕГО
		лек-ции	практ. занятия	семинар	самопод-готовка	
<b>Модуль 1</b>	<b>Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом</b>	<b>10</b>		<b>4</b>	<b>14</b>	<b>28</b>
1.1	Эпидемиология туберкулеза	2			4	6
1.2	Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях			4	4	8
1.3	Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования	4			2	6
1.4	Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза	2			2	4
1.5	Профилактика ТБ у больных ВИЧ-инфекцией	2			2	4
<b>Модуль 2</b>	<b>Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза</b>	<b>4</b>		<b>6</b>	<b>6</b>	<b>16</b>
2.1	Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза	4		4	4	12
2.2	Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике			2	2	4

Код	Разделы дисциплины (наименование модулей и тем)	Количество часов				ВСЕГО
		лек- ции	практ. занятия	семинар	самопод- готовка	
<b>Модуль 3</b>	<b>Противотуберкулезные препараты</b>	4		8	6	18
3.1	Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда	4		4	4	12
3.2	Побочные реакции на противотуберкулезные препараты			4	2	6
<b>Модуль 4</b>	<b>Химиотерапия МЛУ-туберкулеза</b>	18	4	28	22	72
4.1	Основные принципы химиотерапии, формирование режимов	4	4	4	4	16
4.2	Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов			4	2	6
4.3	Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах			4	2	6
4.4	Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя	2		4	2	8
4.5	Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза	4			2	6
4.6	Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	4			4	8
4.7	Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией	4		4	4	12
4.8	Воспалительный синдром восстановления иммунной системы			4	2	6
4.9	Ведение сложных больных			4		4
<b>Модуль 5</b>	<b>Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза</b>	4	4	6	8	22
5.1	Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости	4			4	8
5.2	Мониторинг и предупреждение побочных реакций			4	2	6
5.3	Купирование побочных реакций		4	2	2	8
<b>Модуль 6</b>	<b>Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом</b>	4		4	2	10
6.1	Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе	4		2	2	8
6.2	Приверженность к лечению: лучшие отечественные и международные практики			2		2
<b>Модуль 7</b>	<b>Инфекционный контроль</b>	6	8		6	20
7.1	Программные (управленческие) и административные меры	4	4		2	10
7.2	Инженерно-технические меры	1			2	3
7.3	Индивидуальные меры	1	4		2	7

Код	Разделы дисциплины (наименование модулей и тем)	Количество часов				ВСЕГО
		лек- ции	практ. занятия	семинар	самопод- готовка	
<b>Модуль 8</b>	<b>Учет и отчетность при МЛУ-ТБ</b>		<b>8</b>		<b>4</b>	<b>12</b>
8.1	Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза		4		2	6
8.2	Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза		4		2	6
<b>Модуль 9</b>	<b>Лекарственный менеджмент</b>	<b>4</b>	<b>4</b>		<b>4</b>	<b>12</b>
9.1	Лекарственный менеджмент, основные принципы	4			2	6
9.2	Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом		4		2	6
	Экзамен					6
<b>Итого</b>		<b>54</b>	<b>28</b>	<b>56</b>	<b>72</b>	<b>216</b>

## 7. Содержание разделов дисциплины

### Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом

Тема 1.1. Эпидемиология туберкулеза:

- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации: заболеваемость, смертность, распространенность;
- факторы, способствующие распространению туберкулеза (недостаточная эффективность лечения, лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция).

Тема 1.2. Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях:

- глобальный план по борьбе с туберкулезом партнерства «Остановить туберкулез»;
- сеть учреждений фтизиатрической службы в РФ;
- комплекс мероприятий, необходимых для улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в РФ.

Тема 1.3. Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования:

- причины формирования лекарственной устойчивости;
- механизмы формирования устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Тема 1.4. Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза:

- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в РФ и в мире.

Тема 1.5. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

- основные принципы профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

## **Модуль 2. Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза**

Тема 2.1. Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза:

- лабораторная сеть;
- алгоритм микробиологических исследований.

Тема 2.2. Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике:

- чувствительность и специфичность различных методов определения лекарственной чувствительности микобактерий;
- качество исследований и сроки получения результатов;
- интерпретация результатов различных методов определения лекарственной чувствительности.

## **Модуль 3. Противотуберкулезные препараты**

Тема 3.1. Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда:

- фармакокинетика, фармакодинамика, способы введения препаратов основного и резервного ряда.

Тема 3.2. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты:

- основного ряда;
- резервного ряда.

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

Тема 4.1. Основные принципы химиотерапии, формирование режимов:

- основные принципы химиотерапии;
- формирование режимов химиотерапии МЛУ-туберкулеза.

Тема 4.2. Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов:

- формирование режимов химиотерапии МЛУ-туберкулеза на основе результатов различных молекулярно-генетических методов.

Тема 4.3. Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах:

- роль и виды оперативного вмешательства у больных МЛУ-туберкулезом, показания к его применению;
- химиотерапия МЛУ-туберкулеза в пред- и послеоперационном периодах.

Тема 4.4. Коллапсотерапия в период химиотерапии:

- роль и методы коллапсотерапии (пневмоторакс, пневмоперитонеум, клапанная бронхоблокация);
- показания к коллапсотерапии при МЛУ-туберкулезе.

Тема 4.5. Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза:

- беременность, лактационный период, грудное вскармливание;
- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- судорожные состояния;
- психические нарушения;
- наркотическая зависимость.

Тема 4.6. Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Тема 4.7. Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией:

- особенности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Тема 4.8. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС).

Тема 4.9. Ведение сложных больных:

- примеры ведения сложных больных.

## **Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза**

Тема 5.1. Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости

Тема 5.2. Мониторинг и предупреждение побочных реакций

Тема 5.3. Купирование побочных реакций

## **Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом**

Тема 6.1. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе:

- особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе, соблюдение преемственности в лечении;
- социальная поддержка больных туберкулезом.

Тема 6.2. Приверженность к лечению: лучшие отечественные и международные практики:

- примеры улучшения приверженности к лечению в международной практике.

## **Модуль 7. Инфекционный контроль**

Тема 7.1. Программные (управленческие) и административные меры:

- программные (управленческие) меры;
- административные меры.

Тема 7.2. Инженерно-технические меры:

- вентиляция;
- ультрафиолетовое облучение.

Тема 7.3. Индивидуальные меры:

- средства индивидуальной защиты.

## **Модуль 8. Учет и отчетность при МЛУ-ТБ**

Тема 8.1. Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза:

- дефиниции, учетная документация.

Тема 8.2. Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза:

- дефиниции, отчетная документация.

## **Модуль 9. Лекарственный менеджмент противотуберкулезных препаратов**

Тема 9.1. Основные принципы:

- роль лекарственного менеджмента в организации противотуберкулезных мероприятий;
- основные принципы лекарственного менеджмента.

Тема 9.2. Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом:

- исходные данные, необходимые для определения потребности;
- определение потребности в противотуберкулезных препаратах резервного ряда;
- определение потребности в противотуберкулезных препаратах основного ряда.

### **Тематический план лекций**

1. Эпидемиология туберкулеза;
2. Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования;
3. Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза;
4. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией;
5. Современная микробиологическая диагностика туберкулеза;
6. Клинические проявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией;
7. Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией;
8. Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда;
9. Основные принципы химиотерапии, формирование режимов;
10. Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя;
11. Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза;
12. Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости;
13. Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе;
14. Программные (управленческие) и административные меры инфекционного контроля;
15. Инженерно-технические и индивидуальные меры инфекционного контроля;
16. Лекарственный менеджмент, основные принципы.

### **Тематический план практических занятий**

1. Основные принципы химиотерапии, формирование режимов;
2. Купирование побочных реакций;
3. Программные (управленческие) и административные меры инфекционного контроля;
4. Индивидуальные меры инфекционного контроля;
5. Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза;
6. Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза;
7. Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом.

### **Тематический план семинарских занятий**

1. Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях;
2. Современная микробиологическая диагностика туберкулеза;
3. Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике;
4. Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда;
5. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты;
6. Основные принципы химиотерапии, формирование режимов;
7. Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов;
8. Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах;
9. Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя;
10. Лечение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией;
11. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы;
12. Ведение сложных больных;
13. Мониторинг и предупреждение побочных реакций;
14. Купирование побочных реакций;
15. Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе;
16. Приверженность к лечению: лучшие отечественные и международные практики.

### **8. Лабораторный практикум**

Не предусмотрен.

### **9. Перечень практических навыков и умений, осваиваемых в ходе изучения дисциплины**

- a. Общеврачебные диагностические навыки и умения:
  - сбор эпидемиологического анамнеза,
  - этика и деонтология при работе с больными МЛУ-туберкулезом.
- b. Практические навыки, осваиваемые в ходе тематического цикла:
  - интерпретации результатов ТЛЧ;
  - разработки режимов лечения МЛУ-туберкулеза;
  - интерпретации клинико-лабораторных данных при мониторинге побочных реакций противотуберкулезных препаратов;
  - предупреждения и купирования побочных реакций;
  - составления плана инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
  - подбора средств индивидуальной защиты;
  - формирования приверженности лечению МЛУ-туберкулеза;
  - определения потребности в противотуберкулезных препаратах.

## 10. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

### Рекомендуемая литература

#### (а) Основная литература

1. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология, 2011. — № 3. — С. 108–112.
3. Лечение туберкулеза. Рекомендации// Всемирная Организация здравоохранения, 2011 г. — 179 с.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. (эл. версия)
5. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996.
6. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. — WHO, 2011. (эл. версия)
7. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., Arentz M. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur Respir J. — 2011. — Vol. 38. — P. 516–528.

#### (б) Дополнительная литература

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. — М.: Нью-Терра. — 2011. — 216 с.
2. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и соавт. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. Медицинский алфавит. Лаборатория 2009; 3: 10–14.
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. 2011 г. (эл. версия)
4. Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-Биочип». // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006, № 8, 17–23.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Москва, 2003.
6. Мотус И.Я., Скорняков С.И., Кильдюшева Е.И. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 12. — С. 22–26.
7. Национальное руководство ФТИЗИАТРИЯ /под общей редакцией М.И. Перельмана. —М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 512 с.
8. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепа-

- ратам. — Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 2. — С. 42–49.
9. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. — Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 5. — С. 20–23.
10. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2009 – 2010 гг.: статистические материалы. — М., 2011. (эл. версия)
11. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. Под ред. С. Олсон, Р. Инглиш, Э. Клейборн. — Вашингтон, Институт медицины, 2011. — 144 с.
12. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич — «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. — 173 с.
13. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Колл. авторов. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. — М.: Издательство БИНОМ, 2010. — 1152 с.
14. ВИЧ-медицина. Руководство для врачей// Под редакцией Н.А. Белякова и А.Г. Рахманова. — СПб., Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 751 с.
15. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции. — М., 2010. — 648 с.
16. Balabanova Y., Drobniowski F., Nikolayevskyy V. et al. An Integrated Approach to Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance Using Liquid Culture and Molecular Methods in Russia // PLoS One. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 7129. (эл. версия)
17. Boogaard J., Kibiki G., Kisanga E. et al. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53(3): 849–862. (эл. версия)
18. Brossier F., Veziris N., Aubry A., Jarlier V., Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex isolates // J. Clin. Microbiol. — 2010. — Vol. 48, № 5. — P. 1683-9. (эл. версия)
19. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2010;10: 621–29. (эл. версия)
20. Farmer P., Kim J.Y. Community-based approaches to the control of multidrug – resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 671–674. (эл. версия)

21. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61(2): 158–63. (эл. версия)
22. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1977–1978. (эл. версия)
23. Grandjean L., Moore D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(5): 454–461. (эл. версия)
24. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008// Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)
25. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update// Geneva, World Health Organization, 2011. (эл. версия)
26. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 45(8): 2635–2640. (эл. версия)
27. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 47(6): 1767–1772. (эл. версия)
28. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* Lew W., Pai M., Oxlade O. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008;149(2):123–34. (эл. версия)
29. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P.E., Mishustin S.P. et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9647. -P. 1403–9. (эл. версия)
30. Lan N.T., Iademarco M.F., Binkin N.J., Tung L.B., Quy H.T., Cj N.V. A case series: initial outcome of persons with multidrug – resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard re-treatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 575–8. (эл. версия)
31. Lew W., Pai M., Oxlade O. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008;149(2):123–34. (эл. версия)
32. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 167–73. (эл. версия)

33. Migliori G.B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. *ERJ Express* 2009. (эл. версия)
34. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J* 2008; 31: 904–10. (эл. версия)
35. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J., Rich M.L. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 563–74. (эл. версия)
36. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 153–61. (эл. версия)
37. Oxlade O., Schwartzman K., Pai M., Heymann J. et al. Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 870–877. (эл. версия)
38. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)
39. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426. (эл. версия)
40. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, World Health Organization, 2010. (эл. версия)
41. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1215–1219. (эл. версия)
42. Bernardo J., Yew W. W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 288–289. (эл. версия)

#### **(в) Нормативно-правовые документы**

1. Государственный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по специальности № 040125 «Фтизиатрия».
2. Письмо МЗ и СР РФ от 17 июня 2010 г. № 16-3/10/2-5048 «Об итоговой аттестации врачей-интернов».
3. Письмо МЗ и СР РФ от 22 июня 2011 г. № ИБ-733/12 «О формировании основных образовательных программ послевузовского профессионального образования».
4. Приказ МЗ и СР РФ от 12 августа 2009 г. №Н 581н «О внесении изменений в порядок совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников».
5. Приказ МЗ и СР РФ от 7 июля 2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».

6. Приказ МЗ и СР РФ от 9 декабря 2008 г. № 705н «Об утверждении порядка совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников».
7. Приказ МЗ СССР от 11 ноября 1971 г. № 810 «Об улучшении организации и качества специализации и совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников с высшим образованием в институтах усовершенствования врачей и других соответствующих учреждениях здравоохранения».
8. Приказ Министерства образования и науки РФ от 31 мая 2011 г. № 1975 «О внесении изменений в федеральные образовательные стандарты высшего профессионального образования».
9. Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2011 г. № 1475н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура)».
10. Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2011 г. № 1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (интернатура)».
11. Федеральный закон от 7 августа 1996 г. № 125 «О высшем и послевузовском профессиональном образовании».
12. Федеральный закон от 8 июня 2011 г. № 144 «О внесении изменений в закон РФ «Об образовании» и ФЗ «О высшем и послевузовском профессиональном образовании».

### **11. Материально-техническое обеспечение**

Учебный процесс обеспечивается наличием оборудованных компьютерной техникой учебных комнат, демонстрацией видеоматериалов: мультимедийная демонстрационная система, экран, лазерная указка, флип-чарт, маркеры, фломастеры, скотч, ножницы, бумага формата А4; раздаточные материалы, набор для тестирования плотности прилегания респираторов, респираторы.

### **12. Методические рекомендации по организации изучения дисциплины**

Программа тематического усовершенствования врачей «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» для курсантов ФПДО составлена в соответствии с требованиями Государственного стандарта последипломного образования по специальности «Фтизиатрия» – 04.01.25.

Тематический цикл включает очную подготовку 144 аудиторных часов (лекционных – 54 ч, семинарских занятий – 56 ч, практических занятий – 28 ч, экзамен – 6 ч) и самоподготовку, рассчитанную на 72 ч.

Основой обучения является тренинг по диагностике МЛУ-туберкулеза и отработка алгоритма лечения больных МЛУ-туберкулезом.

Лекции читаются по наиболее важным разделам учебной программы, которые носят проблемный характер. Приоритетным направлением при проведении практических занятий является обзорный (системный) принцип, отражающий общие подходы по лечению МЛУ-туберкулеза, что позволяет совершенствовать практические навыки врача-фтизиатра и специалистов смежных дисциплин. На практических занятиях проводится разбор клинических случаев и решение ситуационных задач. На семинарах проводится обсуждение теоретических вопросов в форме дискуссии, научной конференции, «круглого стола», тренингов, разбора клинических ситуационных задач. Отдельные модули (темы) прорабатываются самостоятельно. Контроль знаний включает базисный, в ходе практических занятий – устный диалоговый контроль и экзаменационное тестирование по окончании цикла.

В конце цикла обучения проводится анонимное анкетирование курсантов. При заполнении анкет слушатели оценивают программу обучающего цикла, используемые методы и способы обучения.

Обучение завершается выдачей свидетельства о тематическом усовершенствовании стандартного образца.

Программа разработана сотрудниками Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской академии медицинских наук (ФГБУ ЦНИИТ РАМН).

Неотъемлемыми частями учебной программы тематического усовершенствования врачей по курсу «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» являются:

- Рабочая тетрадь слушателя
- Методические рекомендации к проведению цикла ТУ
- Тест для определения исходного уровня знаний слушателей ТУ и проведения экзамена
- Презентации лекционного материала (в электронном формате)
- Перечень и библиотека рекомендуемой литературы (в электронном формате)

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
цикла тематического усовершенствования  
врачей**

**«Диагностика и лечение туберкулеза  
с множественной лекарственной  
устойчивостью возбудителя»**

**Москва  
2012**

**Содержание**

Введение .....	23
Раздел 1. ЛЕКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.....	25
Раздел 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К СЕМИНАРАМ .....	286
Раздел 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ .....	457
Раздел 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭКЗАМЕНА.....	516
Рекомендуемая литература .....	517

## Введение

В последнее время уделяется серьезное внимание проблеме распространения и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), когда микобактерии туберкулеза устойчивы, как минимум, к двум основным противотуберкулезным препаратам — изониазиду и рифампицину по результатам тестов на лекарственную чувствительность. МЛУ-ТБ требует сложной лабораторной диагностики, более дорогостоящего и длительного лечения, более тщательного наблюдения за пациентом и его поддержки, а также чаще приводит к летальному исходу. Высокий уровень МЛУ-ТБ оказывает серьезное влияние на распространение туберкулеза через накопление в популяции источников инфекции из-за снижения эффективности лечения.

В начале XX века абсолютно все случаи туберкулеза не поддавались ни одному из имевшихся видов лечения. Использовалось санаторное лечение, включавшее покой, свежий воздух и усиленное питание, однако более 60% выписанных больных умирали от туберкулеза в течение первых шести лет. Результаты несколько улучшились, когда санаторное лечение было дополнено хирургическими вмешательствами (пневмотораксом и торакопластикой), вызывающими коллапс пораженных сегментов легкого. Прорыв наступил в 1940-х гг. с открытием стрептомицина. В 1950–1960 гг. появилось большинство противотуберкулезных препаратов — изониазид, пиперазид, циклосерин, этионамид, канамицин, капреомицин, рифампицин и этамбутол. В конце 80-х гг. XX в. были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых активна в отношении МБТ.

Введение в практику каждого нового противотуберкулезного препарата сопровождалось неизменным развитием лекарственной устойчивости к нему. Начиная с 1950-х гг., режимы полихимиотерапии (комбинация нескольких противотуберкулезных препаратов основного ряда) и стратегии, способствующие максимальному соблюдению режимов терапии пациентами, стали общепринятой нормой в лечении туберкулеза, так как это предотвращало развитие лекарственной устойчивости. Однако лица с уже выявленным МЛУ-ТБ не могут быть вылечены стандартным курсом краткосрочной химиотерапии. Эффективность лечения больных МЛУ-туберкулезом, проходивших терапию по схемам химиотерапии для пациентов, ранее получавших лечение от туберкулеза (3 месяца — изониазид, рифампицин, этамбутол, пиперазид, стрептомицин, 1 месяц — изониазид, рифампицин,

этамбутол, пипразинамид и 5 месяцев – изониазид, рифампицин, этамбутол), в разных противотуберкулезных программах составляла 0–36%. К тому же у больных, исходно устойчивых к изониазиду и рифампицину, стандартные режимы из препаратов первого ряда способствуют отбору штаммов с дополнительной устойчивостью к этим препаратам. В 1997 году ВОЗ и Международный союз по борьбе с ТБ сообщили о широком распространении ТБ с ЛУ к изониазиду и рифампицину, получившей название «множественная лекарственная устойчивость» (МЛУ), в некоторых странах мира, особенно в странах бывшего Советского Союза, а в начале XXI века мы стали говорить о широкой ЛУ (ШЛУ) возбудителя – МЛУ в сочетании с резистентностью к фторхинолону и аминогликозиду и/или полипептиду.

По последним данным официальной статистики доля больных с МЛУ МБТ к 2010 году в РФ достигла 17,1% среди впервые выявленных больных ТБ и 34,7% среди больных с рецидивом заболевания. Распространенность ШЛУ-ТБ на территории РФ пока не известна, однако по данным Орловской области доля ШЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев МЛУ-ТБ в 2006 году составляла 5,6%, а среди больных МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение, – 26,3%.

Специалисты, работающие с больными туберкулезом, не достаточно ориентированы в вопросах диагностики и лечения туберкулеза с МЛУ-возбудителя, что может привести к неблагоприятным последствиям не только для пациента, но и к дальнейшему распространению МЛУ-туберкулеза в обществе и развитию эпидемии. В связи с этим целесообразность разработки курса тематического усовершенствования врачей по этим вопросам и его использование в системе дополнительного профессионального образования не вызывает сомнения.

# Раздел 1. ЛЕКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ\*

## Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом

### Тема 1.1. «Эпидемиология туберкулеза»

*Примерный план лекции (2 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире;
- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом» темы 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

#### Вводная часть (5 минут)

Во введении рекомендуется охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и вклад РФ в общее бремя туберкулеза.

По данным ВОЗ в 2010 году зарегистрировано 5 701 553 случая туберкулеза, в том числе: 5 417 772 впервые выявленных больных и 283 781 рецидив туберкулеза. Других случаев повторного лечения было зарегистрировано 395 709. Реальные данные значительно отличаются от оценочных данных ВОЗ. Расчетное количество впервые выявленных больных туберкулезом в мире составило 8 800 000 человек (128 на 100 тысяч населения), случаев сочетанного ТБ/ВИЧ – 1 100 000 человек (13%). По оценке ВОЗ, случаев смерти от туберкулеза в мире – 1 100 000 (15 на 100 тыс. населения) среди лиц без ВИЧ-инфекции и 350 000 случаев смерти от сочетанного ТБ/ВИЧ.

В РФ в 2010 году было выявлено впервые 111 тыс. больных и пациентов с рецидивом заболевания, что составляет 2,2% от зарегистрированных во всех странах мира (5 701 тыс. случаев), 5,2% от зарегистрированных в 22 странах с наибольшим бременем туберкулеза (4 679 тыс. случаев), 41,4% от зарегистрированных в Европейском регионе ВОЗ (269 тыс. случаев).

\* Предлагаемые лекционные материалы представлены на компакт-диске.

## Основная часть (80 минут)

За последние 20–25 лет в России отмечены значительные изменения уровня регистрируемой заболеваемости. Постепенное снижение показателя в 70–80-е годы XX века до 34,0 на 100 тыс. населения сменилось в 1991–2000 гг. значительным ростом — в 2,7 раза (до 90,7 в 2000 г.) с последующей стабилизацией в первые годы нового столетия на уровне 82–85 (2008 г. — 85,1). Наконец, в течение последних двух лет регистрируемая заболеваемость туберкулезом начала снижаться, достигнув в 2010 г. значения 77,4 на 100 тыс. населения (2009 г. — 82,6). Снижение регистрируемой заболеваемости в предперестроечные годы в Советском Союзе вполне достоверно отражало относительную стабильность общества и планомерную работу по снижению распространения заболевания, включая использование административных методов. Эти годы характеризуются значительными затратами государства на борьбу с туберкулезом и эффективной работой фтизиатрической службы по регистрации и контролю за больными туберкулезом. Качество диагностики случаев туберкулеза среди постоянного населения обеспечивало сравнительно низкий уровень скрытой заболеваемости или доли незарегистрированных случаев заболевания туберкулезом. Согласно расчетам, проведенным на основе данных из действующих в то время отчетных форм, в стране в эти годы оставались невыявленными около 12–15% заболевших туберкулезом. Увеличение темпов снижения заболеваемости в 1988–1990 гг. можно связать с дефектами регистрации и своевременной передачи извещений о впервые выявленных больных туберкулезом для внесения в отчетные территориальные документы.

Динамика регистрируемой заболеваемости после 1991 г. отражает изменения социально-экономической обстановки в Российской Федерации. Достоверное увеличение заболеваемости было отмечено после экономических кризисов 1991, 1994 и 1998 гг. (рост на 19,8; 20,4 и 12,1% соответственно). Существенное влияние социально-экономических факторов на заболеваемость ТБ подтверждается также тем, что, согласно данным регистров ГСМТ, лица, не имеющие работы, составляют значительную долю впервые выявленных больных туберкулезом, что было особенно заметно в кризисные годы. В настоящее время эта доля по-прежнему велика и достигает во многих субъектах РФ 50%, в то время как официальный уровень регистрируемой безработицы в стране к концу 2009 г. составил 7,5%. Этот факт подтверждает известный тезис о туберкулезе как о социально обусловленном заболевании.

По данным ГСМТ, при общей заболеваемости в стране, равной в 2007 г. 83,3 чел. на 100 тыс. населения, показатель заболеваемости безработных достигает 1100–1200 на 100 тыс. безработных, причем он вырос за три года (2004–2006) почти на 20%. В то же время регистрируемая заболеваемость работающих составила лишь около 45, а инвалидов – менее 40 (на 100 тыс. соответствующих групп населения).

В 2003–2006 гг. в России в целом наблюдалась стабилизация регистрируемой заболеваемости туберкулезом, которая колебалась в пределах 82–84 на 100 тыс. населения, что было статистически незначимым, соизмеримым со значением 95% доверительного интервала (0,5 на 100 тыс. населения). После небольшого, но достоверного роста показателя в 2007–2008 гг. до 85,1, в 2009–2010 гг. было, наконец, отмечено существенное снижение регистрируемой заболеваемости до 77,4 на 100 тыс. населения, что вернуло значение показателя к уровню, существовавшему до кризиса 1998 г.

Изменение показателя регистрируемой заболеваемости в 2006–2010 гг. (первоначальный рост, который мог быть результатом улучшения регистрации, а затем снижение как результат улучшения эпидемиологической ситуации) в совокупности с отмеченным в тот же период значительным снижением смертности от туберкулеза может являться классическим отражением реакции основных эпидемиологических показателей на успешную реализацию мероприятий по совершенствованию стратегии борьбы с туберкулезом, начатую в 2003–2005 гг. Аналогичные изменения этих показателей при успешной реализации стратегии борьбы с туберкулезом отмечены и в других странах.

В последнее десятилетие до 2009 г. на динамику регистрируемой заболеваемости туберкулезом оказывали существенное влияние два различных процесса – изменения показателя для постоянного населения и для пенитенциарной системы. Регистрируемая заболеваемость среди постоянного населения после роста, происходившего до 2005 г. (69,9 на 100 тыс., или 96 646 случаев, форма № 33), стабилизировалась на уровне 69–70 и начала снижаться в 2009–2010 гг. (до 63,3 на 100 тыс., или 88 391 случай). В этот же период наблюдалось резкое снижение регистрируемой заболеваемости среди контингентов ФСИН в 1999–2005 гг. с 4347 до 1591 на 100 тыс. контингентов ФСИН (с 35–40 тыс. до 16 тыс. впервые выявленных больных, регистрируемых ежегодно), а затем – стабилизация на уровне 1300 впервые заболевших туберкулезом на 100 тыс. подследственных, обвиняемых и заключенных.

Таким образом, если в начале 2000-х годов изменение общей заболеваемости туберкулезом в РФ определялось значительным снижением заболеваемости в учреждениях ФСИН при одновременном небольшом росте заболеваемости среди постоянного населения, то в последние годы ситуация изменилась, и уже на фоне стабилизации показателя во ФСИН наблюдается снижение регистрируемой заболеваемости среди постоянного населения страны.

Общее (интегральное) значение любого показателя, рассчитываемое в целом по стране, может существенно отличаться от его значений, определяемых для отдельных территорий внутри страны. Это особенно ярко проявляется в России, самой большой по площади стране мира, которая включает регионы, существенно различающиеся как по своим географическим и демографическим условиям, так и по социально-экономическому уровню и составу населения.

Показатели, определяемые в целом для страны, недостаточны для принятия управленческих решений при организации противотуберкулезных мероприятий в каждом конкретном субъекте РФ. Поэтому наряду со среднероссийскими показателями необходимо учитывать изменения регистрируемой заболеваемости на уровне отдельных федеральных округов или субъектов РФ.

Отмеченное выше снижение числа впервые выявленных больных и регистрируемой территориальной заболеваемости в 2008–2009 гг. наблюдалось не только в целом по стране, но и в подавляющем числе субъектов РФ. Как общая, так и заболеваемость среди постоянного населения снизилась в 70 субъектах Федерации из 83. Наблюдается достоверная зависимость между уровнем заболеваемости и географическим расположением регионов России. За исключением Калининградской области, отдаленной от основной территории России на значительное расстояние, показатель постепенно растет по мере продвижения с запада на восток – от 55,4 и 57,7 в ЦФО и СЗФО до 121,4 и 139,4 в ДФО и СФО (форма № 8, 2010 г.). На рост регистрируемой заболеваемости в целом по России оказывали влияние прежде всего территории, расположенные в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. С 1991-го по 2005 г. в этих регионах заболеваемость (без учета пенитенциарной системы) возросла в 2,7 раза, в то время как на западе – в 1,8–1,9 раза. В то же время отсутствие роста заболеваемости в начале века (2000–2003 гг.) в более населенных округах европейской части России (ЦФО, СЗФО, ЮФО и ПФО) частично сдерживало рост общероссийского показателя и определило в итоге на-

чало процесса его стабилизации. Рост заболеваемости, отмеченный в стране в 2008 г., также почти на 60% определялся его ростом в СФО и ДФО. Снижение показателя заболеваемости в 2010 г. было отмечено во всех регионах России, включая и ДФО, в котором вплоть до 2009 г. наблюдался рост показателя.

Данные по регистрируемой заболеваемости туберкулезом в разрезе федеральных округов демонстрируют определенную связь показателя с социально-экономическими факторами, прежде всего с уровнем жизни населения. Для оценки последнего рассмотрены такие показатели, как доля населения, имеющего доходы ниже прожиточного минимума, и уровень безработицы. Различия в долях населения, имевшего в 2009 г. доходы ниже прожиточного минимума по федеральным округам, в целом соответствуют (за исключением УФО) зарегистрированным в них в том же году различиям по уровню показателя заболеваемости. Разница в уровне безработицы в округах в целом (за исключением ЮФО) также соответствует разнице в данных по заболеваемости. В ЦФО и СЗФО, в которых наблюдается наиболее низкая заболеваемость туберкулезом в стране (61–63 на 100 тыс.), доходы ниже прожиточного уровня имеют около 13% населения, а уровень безработицы составляет 6–7% от экономически активного населения. В округах со средними значениями показателя заболеваемости – ПФО, ЮФО, СКФО и УФО (72–98 на 100 тыс.), с учетом указанных выше исключений, доходы ниже прожиточного уровня имеет около 15–15,5% населения, а уровень безработицы составляет 8,1–8,6%. И наконец, в восточных округах – СФО и ДФО, где заболеваемость туберкулезом наиболее высока (130–150 на 100 тыс.), показатели уровня жизни населения составляют соответственно 18–20% и 9,5–10,5%.

В Российской Федерации риск заболевания туберкулезом для мужчин, из расчета на 100 тыс. населения, в 2,6 раза больше, чем для женщин (2010 г.). Это отношение снизилось почти на 20% с 2002 г., когда оно было равно 3,2. В целом в настоящее время мужчины составляют около 70% среди всех впервые выявленных больных (76 330 из 109 904 чел., 2010 г.). При постоянном росте заболеваемости женщин в 2002–2008 гг. (с 41,9 в 2002 г. до 47,5 на 100 тыс. женского населения) показатель заболеваемости мужчин снизился в 2002–2007 гг. с 136,2 до 125,4. Важно отметить, что снижение заболеваемости мужчин в эти годы происходило за счет уменьшения числа новых случаев заболевания, зарегистрированных в системе ФСИН (среди подследственных, обвиняемых и заключенных).

Показатель заболеваемости для мужчин из постоянного населения в эти годы практически не менялся (105–107 на 100 тыс. населения). В 2008 г. показатели заболеваемости мужчин и женщин одновременно продемонстрировали рост, который сменился снижением в 2009–2010 г. до 116,3 и 44,0 соответственно.

Среди мужского населения Российской Федерации наибольший риск заболеть туберкулезом имеют лица в возрасте 25–34 лет (189,9 на 100 тыс. населения, 2010 г.). При этом значение показателя заболеваемости для этого пола и возраста почти на четверть определяется заболеваемостью контингента ФСИН. Заболеваемость мужского населения данной возрастной группы без учета заболевших в учреждениях пенитенциарной системы равна 140,5. Если рассмотреть заболеваемость мужчин из постоянного населения без ФСИН, то в целом по России наивысшее значение показателя приходится на группу возрастов 35–44 года (150,2 на 100 тыс. населения, 2010 г.).

Важно отметить, что социально-экономический ущерб, наносимый туберкулезом, обусловлен абсолютным числом заболевших в той или иной возрастной группе населения, а не уровнями показателя заболеваемости. Анализ формы № 8 показывает, что более 70% впервые выявленных больных мужчинами находятся в экономически активном возрасте 25–54 года (почти 54 000 новых случаев туберкулеза в год). Примечательно, что в 2002–2008 гг. рост числа заболевших мужчин происходил в основном за счет числа новых случаев в самом экономически и социально активном возрасте (25–34 года). И если снижение числа заболеваний туберкулезом мужчин в 2009 г. определялось практически только изменениями для возрастной группы 35–54 года, то в 2010 г. уменьшение числа впервые выявленных больных мужчинами наблюдалось уже для всех возрастов старше 15 лет.

У женщин максимум заболеваемости приходится на фертильный возраст – 25–34 года. Значение показателя в этой возрастной группе непрерывно росло вплоть до 2008 г. С 1999 по 2008 г. показатель заболеваемости 25–34-летних женщин увеличился с 70,6 до 91,9 на 100 тыс. населения, а доля женщин этой возрастной группы среди заболевших туберкулезом возросла с 23,3 до 28,3%. Общее снижение заболеваемости туберкулезом в стране коснулось и этой возрастной группы женщин – впервые за много лет значение показателя уменьшилось и составило 86,6, хотя доля женщин в возрасте 25–34 года среди всех заболевших продолжает увеличиваться (29,5% в 2010 г.). Наличие в России максимумов регистрируемой

заболеваемости в молодых, наиболее экономически активных возрастах как у мужчин (25–44 года), так и у женщин (25–34 года), отражает определенное эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу в стране и указывает на сохранение условий для распространения болезни в ближайшей перспективе, если не будет поддерживаться необходимый уровень противотуберкулезных мероприятий.

В структуре выявляемого туберкулеза превалирует туберкулез легких (ТЛ), как наиболее эпидемически опасная локализация заболевания. Доля ТЛ среди впервые выявленных больных составляет 90,4% (2010 г., форма № 8). В то же время значение этого показателя существенно различается в субъектах РФ (рис. 2.17, б). Значительную долю деструктивных форм среди впервые выявленных больных туберкулезом легких принято связывать с поздним выявлением. Однако низкий уровень данного показателя может отражать не только успешное раннее выявление, но и низкую эффективность или ограниченное использование лучевых методов при обследовании больных.

Важным показателем, отражающим своевременность выявления, является доля ФКТ среди выявленных больных туберкулезом легких. После происходившего с конца 80-х до конца 90-х годов роста показателя с 1999 г. наблюдается в целом существенное снижение удельного веса этой наиболее эпидемически опасной формы ТЛ. В 2010 г. доля ФКТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких составила 1,8% (2,0% в 2009 г.). Снижение доли ФКТ может отражать повышение эффективности работы по выявлению туберкулеза.

Тяжесть эпидемической ситуации в первую очередь определяет численность наиболее опасных источников инфекции – больных, у которых был диагностирован туберкулез с бактериовыделением, т. е. диагноз «Туберкулез» был подтвержден лабораторными методами. Поэтому особо важными с эпидемической точки зрения являются такие показатели, как регистрируемая заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением и доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных. В последние годы, как и в случае с общей заболеваемостью, наблюдается стабилизация регистрируемой заболеваемости туберкулезом, подтвержденным микробиологическими методами. Показатель заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением, определяемым любым методом, сохраняется на уровне 34–35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость

мость туберкулезом с бактериовыделением, определенным методом микроскопии – на уровне 23–24 на 100 тыс. населения.

По данным отчетных форм, минимальный уровень подтверждения диагноза лабораторными методами отмечен в 2000 г. (35,5% бактериовыделителей, определенных всеми методами среди всех локализаций ТБ). Рост данного показателя до 2005 г. в условиях стабилизации эпидемического процесса означал улучшение диагностической работы лабораторной службы. После 2005 года значение показателя практически не меняется, испытывая колебания в диапазоне 41–43%, что является в определенной мере недостаточно высоким уровнем. По крайней мере, эти значения существенно меньше принятого в мире 50%-го подтверждения диагноза данными микроскопии и 75% – результатами посева.

В 2010 г., после двухлетнего небольшого роста, доля впервые выявленных больных с диагнозом, подтвержденным результатами посева, достоверно снизилась до 41,7% (42,7%, 2009 г.,  $p < 0,01$ ). Согласно отчетной форме когортного анализа (№ 7-ТБ), доля впервые выявленных больных ТЛ с бактериовыделением, определенным бактериоскопией, за последние два года практически не изменилась и составила 33,7% (33,6%, 2009 г.): по отчету Минздравоохранения и 31,7% по суммарному отчету Минздравоохранения и ФСИН (31,6%, 2009 г.).

Одним из основных показателей, отражающих уровень организации выявления больных туберкулезом, является доля больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты, выявленных в лечебно-профилактических учреждениях ПМСП из числа диагностированных в противотуберкулезных учреждениях. В целом по стране значение этого показателя невелико, однако можно отметить его постоянный статистически достоверный рост в последние годы – с 12,5% в 2006 г. до 18,1% в 2010 г. Метод микроскопии мокроты должен стать рутинным при дифференциальной диагностике туберкулеза в учреждениях ПМСП. Однако, несмотря на относительную простоту, этот метод в учреждениях ПМСП пока еще используется недостаточно, хотя ситуация в различных субъектах РФ сильно отличается. Доля больных ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты, обнаруженных в учреждениях ПМСП в 2010 г., была не менее 40% в 13 субъектах РФ.

К началу XXI века показатель заболеваемости лиц, находящихся в контакте с бактериовыделителями, превышал 800 на 100 тыс. среднегодовой численности контактировавших лиц. В по-

следние годы его значение постепенно уменьшалось, достигнув в 2008 г. значения 777,5 на 100 тыс. контактов. Всего в 2010 г. зарегистрировано 1906 (в 2009 г. — 2040) случаев заболевания лиц, находившихся в контакте с бактериовыделителями (из них 1110 — взрослые, состоящие в бытовом и производственном контакте, 200 — взрослые, состоящие в профессиональном контакте, и 596 — дети 0—17 лет), при 355 983 зарегистрированных контактах с больными МБТ(+) на конец 2010 г. (включая 184 432 взрослых, имеющих бытовой и производственный контакт, 82 762 взрослых, имеющих профессиональный контакт с источниками инфекции, и 88 789 детей 0—17 лет).

Общая заболеваемость лиц, контактирующих с больными МБТ(+), и заболеваемость взрослых, имеющих бытовой и производственный контакт с больными МБТ(+), снижается аналогично показателю общей регистрируемой заболеваемости. В 2010 г. значения данных показателей составили 529,1 и 593,6 соответственно (на 100 тыс. среднегодовой численности контактов).

Заболеваемость туберкулезом среди лиц, имеющих профессиональный контакт с больными МБТ(+), которая впервые стала регистрироваться в 2009 г., составила 241,1 на 100 тыс. среднегодовых контактов. Значение показателя более чем в три раза превышает общую заболеваемость туберкулезом по стране и примерно в 2,4 раза — заболеваемость среди лиц таких экономически активных возрастов, как 25—55 лет, что говорит об определенных проблемах с организацией инфекционного контроля в медицинских учреждениях страны.

Общий показатель заболеваемости контактировавших с бактериовыделителями в 2010 г. почти в семь раз превысил заболеваемость постоянного населения. Регистрируемая заболеваемость взрослых, имеющих бытовой и производственный контакт с бактериовыделителями (593,6 на 100 тыс. среднегодовой численности контактов, 2010 г.), почти в четыре раза выше, чем аналогичный показатель для контактов с пациентами, не выделяющими МБТ (153,6 на 100 тыс. контактов 2010 г.). Это еще раз доказывает необходимость уделять особое внимание работе с бактериовыделителями как наиболее эпидемически опасной группой больных туберкулезом.

В Российской Федерации существуют два подхода к определению понятия рецидива туберкулеза. Первый, используемый в течение почти полувека, связан с историей диспансерного наблюдения. В этом случае рецидивом называют появление признаков

активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и излеченных от него, наблюдававшихся в III группе или снятых с учета в связи с выздоровлением. Второе определение рецидива, реализованное в стране после выхода приказа № 50, связано с историей лечения больного, а именно — с историей исходов химиотерапии. В этом случае в качестве рецидива при назначении курса химиотерапии регистрируют «случай заболевания у ранее прошедших эффективный курс химиотерапии, у которых вновь появились признаки активного туберкулеза: получены положительные результаты микроскопии или посева мокроты и/или четкие клиничко-рентгенологические признаки туберкулеза». Оба определения включают положение о предшествующем излечении или эффективном курсе химиотерапии во время ранее перенесенного заболевания туберкулезом. В условиях сокращения сроков наблюдения больных в I группе диспансерного наблюдения после завершения основного курса лечения оба определения рецидивов стали более близкими. Уровень рецидивов является важным показателем эффективности диспансерной работы и организации лечения пациентов.

Данные Минздравсоцразвития (форма № 33) демонстрируют рост рецидивов в 2004–2005 гг., сменившийся в 2007 г. достоверным уменьшением (с 9,2 в 2006 г. до 9,0 на 100 тыс. населения, или с 13 171 до 12 771 случая) и дальнейшей стабилизацией на уровне 9 – 9,2 случая на 100 тыс. На фоне общего снижения заболеваемости произошло и снижение уровня рецидивов до 8,7 на 100 тыс. населения (12 406 чел.), но произошло оно не столь резко, и в 2009–2010 гг. доля рецидивов среди рецидивов и впервые выявленных больных немного повысилась — с 12,1 до 12,3%.

Принято считать, что напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу можно с высокой достоверностью оценить по величине показателя смертности от туберкулеза. Предполагается, что данный показатель в меньшей степени, чем заболеваемость или распространенность, зависит от субъективных факторов, в том числе от качества системы учета. В Российской Федерации туберкулез является ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний и составляет не менее 65% (2010 г.) от абсолютного числа смертей, связанных с «некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями» (A00-B99 по МКБ-10).

В 2010 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 21 829 умерших от туберкулеза, включая отдаленные последствия туберкулеза (A15–A19, B90), или 15,4 на 100 тыс. населения (2009 г. — 23 363 чел., или 16,8 на 100 тыс. населения).

Анализ изменений общей смертности и смертности от туберкулеза в России с семидесятых годов XX века позволяет выделить три периода. До 1991 г. снижение показателя смертности от туберкулеза шло на фоне роста показателя общей смертности населения, что отражало эффективность противотуберкулезных мероприятий тех лет. В 90-е годы и в начале XXI века изменения обоих показателей стали синхронными. В этот период на смертность от туберкулеза стала больше влиять общая социально-экономическая обстановка в стране, чем работа противотуберкулезных учреждений. В эти годы, после предшествующего длительного периода снижения показателя, продолжавшегося с начала 70-х до начала 90-х годов (от 18,6 до 7,7 на 100 тыс. населения), смертность от туберкулеза росла быстрыми темпами, достигнув максимума в 2005 г. К 2005 г. показатель смертности от туберкулеза увеличился более чем в 2,5 раза по сравнению с 1991 г. и составил 22,6 на 100 тыс. населения. В течение последних пяти лет, начиная с 2006 г., отмечается существенное снижение показателя смертности от туберкулеза: с 22,6 в 2005 г. до 15,4 на 100 тыс. населения в 2010 г. В 2006–2007 гг. это снижение шло синхронно с изменением показателя общей смертности в стране – уменьшением с 16,1 на 1000 жителей в 2005 г. до 14,6 в 2007 г. Но в 2008–2009 гг. смертность от туберкулеза продолжала снижаться при незначительном уменьшении или сохраняющемся неизменном значении общей смертности в Российской Федерации. Это косвенно свидетельствует об эффективности противотуберкулезных мероприятий, проводимых в стране в последние годы.

В Российской Федерации туберкулез является ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний и составляет не менее 65% (2010 г.) от абсолютного числа смертей, связанных с «некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями» (A00-B99 по МКБ-10).

Возрастная структура показателя смертности от туберкулеза в России еще раз подтверждает, что туберкулез является серьезной проблемой общественного здравоохранения. От туберкулеза умирают преимущественно лица трудоспособного возраста (около 85% среди умерших, рис. 3.2), тогда как в классах болезней, дающих основную долю смертельных исходов в стране, среди умерших преобладают лица старше трудоспособного возраста (50–70%). Исключение составляют умершие от внешних причин (75% из них – трудоспособного возраста). Максимум показателя смертности от туберкулеза долгое время приходился на население в возрасте 45–

54 года (35–40 на 100 тыс. населения в 2006–2008 гг.). В 2009 г. максимум показателя стал менее выраженным, и его уровень в возрастной группе 40–54 года снизился до 30–32 на 100 тыс. населения. Если с 2006 г. снижение смертности наблюдалось в основном в возрастной группе от 40 до 65 лет, то в 2009 г. смертность от туберкулеза в основном снизилась за счет уменьшения показателя в более узкой возрастной группе – от 45 до 54 лет.

Значение показателя смертности от туберкулеза в России, как и показателя заболеваемости, постепенно возрастает от западных регионов к восточным (от 9–11 в ЦФО и СЗФО до 25–27,5 на 100 тыс. населения в СФО и ДФО). Показатель смертности от всех причин имеет иное географическое распределение. Его максимальные значения регистрируются в ЦФО и СЗФО (около 16 на 1000 населения). Это частично объясняется неблагоприятной демографической ситуацией в большинстве субъектов РФ данных федеральных округов, где тенденция к старению населения наиболее выражена.

Об эффективной работе по выявлению и лечению туберкулеза может говорить отношение больных, умерших от туберкулеза в течение первого года после регистрации, к впервые выявленным больным из постоянного населения (по форме № 33). Этот показатель после роста в 1999–2005 гг. с 4,1 до 5,1% начал уменьшаться и за пять лет достиг в 2010 г. 3,5%.

С 1999 по 2004 год наблюдался рост доли выявленных смертно среди впервые выявленных больных (с 2,2 до 2,8%). Начиная с 2006 г. значение показателя стало снижаться и стабилизировалось на уровне 1,8% (2008–2010 гг., форма № 8). В 2010 г. снижение показателя было отмечено в 44 субъектах РФ из 83.

Согласно данным Глобального отчета ВОЗ за 2009 г., информация для Глобальной базы данных ВОЗ по смертности предоставляется достаточно нерегулярно и только из ограниченного числа стран мира. Так, данные за 2005–2006 гг., удовлетворяющие вышеуказанным критериям качества и полноты, поступили в Глобальную базу только из 35 из 196 стран мира (в том числе и из Российской Федерации). Таким образом, система регистрации случаев смерти от туберкулеза необходимого качества действует в достаточно ограниченном числе стран мира. Поэтому в публикациях ВОЗ, в частности, в Глобальных отчетах, и во многих других зарубежных изданиях приводятся и анализируются не данные о зарегистрированных случаях смерти от туберкулеза, а математические оценки показателя смертности.

Показатель распространенности туберкулеза отражает частоту встречаемости заболевания среди всего населения или какой-либо его группы на определенный момент времени. В Российской Федерации его определяют как число пациентов, больных активным туберкулезом, состоящих на учете в группах диспансерного наблюдения на конец года (I и II ГДН), из расчета на 100 тыс. населения, зарегистрированного на конец того же года. Распространенность туберкулеза, рассчитанная на основе численности I и II ГДУ, сформированных в соответствии с положениями приказов Минздрава России, изданных до 2004 г., регулярно снижалась до 1992 г., достигнув значения 172,1. Затем показатель начал резко возрастать и составил в начале XXI века 271,1 на 100 тыс. населения, вернувшись к уровню 1979 г.

С 1999 г. в отчетных формах появилась отдельная информация о численности больных, состоящих на учете только в I ГДН, т. е. о тех, кто проходит основной курс лечения. Это позволило рассчитать показатель распространенности, близкий к определению, принятому в других странах. В 2003 г. распространенность туберкулеза, рассчитанная на основе только I ГДН, составила 180,9 на 100 тыс. населения. После пересмотра контингентов в 2004 г. рассчитываемое значение распространенности уменьшилось с 271,1 (2002 г.) до 218,3 (2004 г.) на 100 тыс. населения за счет упразднения II ГДУ. В последние годы показатель постоянно снижался и к 2010 г. достиг 178,7 на 100 тыс. населения. На конец 2010 г. в противотуберкулезных учреждениях (ПТУ) субъектов РФ состояли на учете 253 555 больных туберкулезом.

В целом по Российской Федерации в период с 1992 по 2001 г. показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет вырос более чем вдвое (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). Резкий рост детской заболеваемости в 1999–2001 гг. и затем падение в 2002 г. не могут быть объяснены эпидемиологическими причинами, а могут быть связаны с гипердиагностикой туберкулеза вследствие внедрения компьютерной томографии. Показатель заболеваемости в последующие пять лет изменялся незначительно (небольшие колебания в пределах 16,2–16,4 на 100 тыс. происходили в пределах 95% доверительного интервала). В 2008–2009 гг. заболеваемость туберкулезом детей начала снижаться, достигнув 14,6 в 2009 г. В 2010 г. отмечено незначительное увеличение показателя до 15,2 на 100 тыс. детей (3263 впервые выявленных детей 0–14 лет). Доля детей 0–14 лет в структуре пока-

зателя заболеваемости всего населения (форма № 8) снизилась от 3,8% (1999 г.) до 3,0 в 2010 г.

Заболеваемость детей в возрасте 15–17 лет регистрируется более достоверно, чем детей 0–14 лет, поскольку у них преобладают формы туберкулеза, сопровождающиеся выраженными рентгенологическими изменениями и бактериовыделением. Значительная часть подростков проходит профилактические осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и необходимостью определения пригодности к военной службе. У подростков в отличие от детей 0–14 лет рост заболеваемости наблюдался до 2005 г. – с 32,7 (2002 г.) до 40,5 на 100 тыс. в 2005 г. Затем значение показателя стабилизировалось на уровне 38–40 на 100 тыс. подростков, незначительно меняясь в пределах 95% доверительных интервалов, и наконец, в соответствии с общей тенденцией снижения заболеваемости в стране – уменьшилось до 36,3 в 2010 г.

По данным регистрации новых случаев, доля выявленных больных детей 0–14 лет существенно отличается в странах мира. В РФ доля детей среди новых случаев ТБ сравнительно низка и составляет только 2,7% (2009 г.). Причем в структуре выявленных детей, больных туберкулезом, в некоторых странах мира, например, таких как США, Канада, Германия, Италия и ЮАР, более половины заболевших детей – моложе пяти лет. В России доля таких детей составляет чуть более трети (37,5%).

Для когорты больных 2009 г., проходящих лечение в ПТУ субъектов РФ (отчетные формы Минздравсоцразвития России, гражданский сектор), основной курс лечения всех впервые выявленных больных ТЛ (включая больных с МБТ(+) и МБТ(–)) был оценен как эффективный в 68,9% случаев, что меньше значения, полученного для когорты 2008 г. (69,6%). Ранее, в 2005–2008 гг., наблюдалось достоверное увеличение показателя (с 63,9 по 69,6%,  $p < 0,05$ ). Одновременно в этот же период происходило уменьшение доли больных с неэффективным курсом химиотерапии, досрочно прекративших лечение, выбывших и умерших от туберкулеза. В когорте 2009 г. продолжилось снижение доли впервые выявленных больных ТЛ, умерших от туберкулеза, до 3,8% (2005 г. – 5%), прекративших курс лечения – 7,7% больных (2005 г. – 10,3%), выбывших в неизвестном направлении – 3,8% (2005 г. – 4,5%).

Замедление роста, а затем снижение доли больных с эффективным курсом лечения в когортах 2008 и 2009 гг. может быть связано с изменением в оценке курса химиотерапии, признанного неэффективным, и соответственно, ростом доли таких исходов. С

2008 г. при выявлении у больного МЛУ-ТБ стало обязательным регистрировать исход курса как неэффективный и в дальнейшем назначать ему лечение в соответствии с установленной чувствительностью по IV режиму химиотерапии. Несмотря на то, что данные правила регистрации исходов начали действовать с 2008 г., во многих территориях фактическое их применение началось лишь с когорты больных, зарегистрированных для лечения в 2009 г. В когорте 2009 г. курс лечения был неэффективным у 12,3% впервые выявленных больных, из которых почти 40% исходов были результатом выявления МЛУ-ТБ. В 2008–2009 гг. доля больных с исходом «неэффективный курс ХТ, МЛУ-ТБ» выросла с 3,4% в 2008 г. до 4,8% в 2009 г. ( $p < 0,01$ ). На основе имеющихся данных можно предположить, что исход «неэффективный курс ХТ, выявлена МЛУ-ТБ» в основном регистрируют в результате выявления МЛУ-ТБ из материала, взятого до начала лечения, т. е. это преимущественно не результат неэффективного лечения в течение данного курса ХТ, а результат исходного заражения впервые выявленного больного микобактериями туберкулеза с МЛУ. С учетом этого предположения, на основании данных формы № 8-ТБ можно приблизительно оценить эффективность лечения когорты больных с сохраненной чувствительностью хотя бы к одному из основных препаратов первого ряда, исключив из расчета больных с указанным выше исходом лечения («неэффективный курс ХТ, выявлена МЛУ-ТБ»). В этом случае эффективность лечения когорты 2009 г. оказывается даже несколько выше, чем в 2008 г. — 72,4 и 72,1% соответственно.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, определенным с помощью микроскопии мокроты, зарегистрированных в 2009 г., основной курс лечения у больных гражданского сектора (отчетные формы Минздравсоцразвития России), с учетом всех клинических, лабораторных и рентгенологических признаков, закончился эффективно в 55,8% случаев. Заметим, что в мировой практике успех лечения в данной когорте больных (туберкулез легких с М+) является основным индикатором эффективности. Это связано с тем, что именно прекращение бактериовыделения у данной группы больных обеспечивает существенное уменьшение распространения инфекции среди населения. Достижение страной определенного уровня данного показателя (85%) рассматривается ВОЗ в качестве одной из целей национальных противотуберкулезных программ.

В целом за последние восемь лет наблюдалось сначала быстрое, а потом незначительное уменьшение показателя эффективности

лечения. В последние годы его значение стабилизировалось на уровне 56–58%. Необходимо отметить, что ухудшение показателя эффективности лечения когорт впервые выявленных больных ТЛ с М+ до 2006 г. было обусловлено включением новых субъектов РФ в реализацию приказа Минздрава № 50. Эти субъекты еще не имели достаточного опыта организации лечения на основе стандартных режимов и когортного анализа, в отличие от пилотных территорий, в которых уже до 2005 г. проводилась адаптация указанных принципов к российской системе противотуберкулезной помощи.

В гражданском секторе здравоохранения неэффективный курс лечения в когорте впервые выявленных больных ТЛ с М+ был отмечен у 20,1% (2008 г. – 17,3%), причем неэффективный курс был зарегистрирован с подтверждением лабораторными методами только в 6,9% исходов, а в 13,2% исходов неэффективность курса была подтверждена клинико-рентгенологическими данными. Доля больных с исходом «выявлена МЛУ МБТ» выросла для когорт 2008–2009 гг. с 6,3 до 9,1% ( $p < 0,01$ ), а доля неэффективных курсов без учета исходов «выявлена МЛУ-ТБ» за два последних года не изменилась (11%). За два последних года отмечено статистически незначимое снижение доли досрочно прекративших лечение (с 8,9 до 8,5%) и умерших от туберкулеза (с 8,3 до 7,5%).

В гражданском секторе здравоохранения среди 44,2% организационно и клинически «неуспешных» исходов курсов химиотерапии (т. е. исходов, не включающих эффективный курс лечения) собственно неэффективный исход составлял 24,8%. При этом 27,6% неудач связано с организационными причинами – прерыванием лечения или выбытием пациентов, 20,6% неудач связано с регистрацией исхода «выявлена МЛУ МБТ» и 16,9% – со смертью от туберкулеза. Причем последний исход в настоящее время связывают в значительной мере с несвоевременностью выявления и запоздалым началом лечения. Поэтому, при всей важности обеспечения эффективной химиотерапии посредством применения адекватных режимов лечения, в настоящее время первостепенное значение имеет усиление организационных мероприятий, направленных на своевременное выявление больных, повышение охвата больных лечением и повышение приверженности больных к лечению.

В когорте впервые выявленных больных ТЛ с положительным посевом мокроты (37 232 больных) эффективный курс ХТ по отчету Минздравсоцразвития России (гражданский сектор) был за-

регистрирован у 59,1% больных (2008 г. — 60,0%, 2007 г. — 60,3%). Эффективность терапии больных ТЛ при повторных курсах лечения значительно ниже, чем у впервые выявленных больных.

Эффективность лечения когорты больных с рецидивом туберкулеза гражданского сектора (отчетные формы Минздравсоцразвития России), включающей больных как с МБТ(+), так и с МБТ(–), непрерывно снижалась, начиная с 2006 г. (с 55,9% в 2006 г. до 51,7% в 2009 г.). За этот период выросла доля больных с исходом «неэффективный курс ХТ, зарегистрирована МЛУ-ТБ» с 7,9 до 11,6% ( $p < 0,01$ ).

В целом для когорт больных с рецидивом туберкулеза легких с учетом ФСИН эффективность ХТ составляет 50%, в том числе с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации — 39,5%.

Наметившаяся в 2006–2008 гг. тенденция к улучшению результатов лечения в группе больных ТЛ «другие случаи повторного лечения с М+» (рост показателя для гражданского сектора в 2005–2008 гг. с 25,4 до 33,6%) прекратилась в 2009 г. также, видимо, в связи с ростом доли больных с МЛУ-ТБ. Для когорты 2009 г. эффективность лечения статистически недостоверно снизилась до 32,3%, в то время как доля больных с исходом «неэффективный курс ХТ, зарегистрирована МЛУ-ТБ» возросла с 5,8% в 2008 г. до 7,6% в 2009 г. ( $p < 0,05$ ). Для полной когорты больных ТЛ из группы «другие случаи повторного лечения с М+» (с учетом ФСИН) курсы ХТ завершились успешно в 30,8%. По сравнению с другими группами пациентов у этих больных наблюдалась высокая доля «неэффективного курса ХТ» (24,5%), они значительно чаще прерывали курс химиотерапии (14,4%) и выбывали в неизвестном направлении (10,0%).

В заключение следует отметить, что недостаточная эффективность лечения больных туберкулезом в Российской Федерации связана не только с высокой долей больных, прервавших курс лечения, и больных с МЛУ-ТБ, но и с недостаточным соблюдением врачами стандартов лечения, а также слабой организацией лечения под непосредственным наблюдением.

В отчетных документах ВОЗ, как и в других мировых статистических изданиях, приведены результаты лечения когорт новых случаев ТЛ с положительными результатами микроскопии мокроты и/или посева, а также случаев повторного лечения больных туберкулезом с М+. В ряде стран, как и в Российской Федерации, когорты больных с курсами повторного лечения также разделены на

случаи лечения больных с рецидивом туберкулеза и другие случаи повторного лечения.

В Глобальном отчете ВОЗ в 2010 г. отмечено, что в целом по всем странам уровень успешного лечения (включающего негативацию мокроты, или «cured», и клиническое излечение, или «completed») для когорты новых случаев ТЛ М+ за 2009 г. достиг 87,0%, что соответствует цели Всемирной Ассамблеи здравоохранения, поставленной в 1991 г. Наименьшее значение этого показателя, из всех стран с высоким бременем туберкулеза, наблюдается в РФ.

В РФ наблюдается ежегодный рост числа и доли случаев сочетанной инфекции как за счет роста числа заболеваний, так и за счет повышения качества регистрации. Число больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в России также растет. В 2010 г. было зарегистрировано 10 617 новых случаев сочетанной инфекции (2007 г. – 5 985, 2008 г. – 7 387, 2009 г. – 9 253), из которых 18,3% (1 945) были выявлены в системе УФСИН. Сегодня туберкулез является одним из наиболее распространенных вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции от числа всех больных туберкулезом (253 555 человек по отчетной форме № 33), состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях субъектов РФ на конец 2010 г. Доля больных сочетанной инфекцией составила 6,0%, а в целом по стране, с учетом состоящих на учете в пенитенциарной системе (292 451 больной туберкулезом) – 6,8%. Проблема туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, для России имеет большое значение. При отсутствии адекватных мероприятий рост распространенности сочетанной инфекции может нанести серьезный ущерб здоровью населения страны.

В Российской Федерации с 1999 г. регистрируется рост доли МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных ТОД с МБТ(+) (с 6,7% в 1999 г. до 14,4% в 2010 г., форма № 33). В 2010 г., согласно этой отчетной форме, было зарегистрировано 5666 случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных ТОД (5671 случай в 2009 г.). Рост данного показателя может отражать не только увеличение доли ТБ, устойчивого к основным ПТП, но и повышение качества работы диспансеров и лабораторий в регистрации случаев МЛУ-ТБ, т. е. улучшение выявления больных с МЛУ-ТБ. Частота первичной МЛУ-ТБ, рассчитанная для когорты впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2010 г. и обследованных на ЛЧ (форма № 7-ТБ), была равна 17,3%. Для постоянного населения этот показатель имел значение 17,1% (5613 случаев среди 32 870 больных, прошедших ТЛЧ, согласно отчету Минздравсоцразвития), а для пенитенциарной системы 123 – 20,2%.

При высоком охвате больных с рецидивом туберкулеза исследованиями на лекарственную чувствительность (более 90%) доля МЛУ-ТБ среди них составляла в 2010 г. в противотуберкулезных учреждениях субъектов РФ 34,7% (1921 случай). Для учреждений пенитенциарной системы этот показатель был равен 37,1% (512 случаев).

Распространение МЛУ-ТБ среди всех больных ТБ оценивается в России как с помощью экстенсивного параметра — доли таких больных среди всех больных ТОД, состоящих на учете на конец года, так и интенсивного — распространенности МЛУ-ТБ на 100 тыс. населения.

Согласно форме № 33, число всех больных МЛУ-ТБ и их доля среди больных ТОД продолжает расти: в 2010 г. было зарегистрировано 31 359 пациентов МЛУ-ТБ, и их доля составила 30,3%.

В настоящее время в Российской Федерации начаты широкие мероприятия по организации лечения МЛУ-ТБ больных, разработан Национальный план Российской Федерации по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (2011–2015 гг.), согласно которому уже в 2011–2012 гг. по всей стране лечением будет охвачено 16 000 больных МЛУ-ТБ, т. е. почти половина всех больных МЛУ-ТБ, состоящих на учете. Одновременно в стране проводятся мероприятия по совершенствованию системы надзора за ЛУ ТБ и системы инфекционного контроля.

В результате предпринимаемых усилий возможны два сценария развития ситуации с МЛУ-ТБ. При улучшении выявления МЛУ-ТБ, высоком охвате лечением МЛУ-ТБ, обозначенном в планах Минздравсоцразвития России, и реализации мер инфекционного контроля, первые 2–3 года может продолжаться рост показателей МЛУ-ТБ. Это будет определяться продолжением влияния накопившегося источника инфекции и совершенствованием системы учета и отчетности по ЛУ ТБ. По мере охвата больных МЛУ-ТБ адекватным лечением, число больных МЛУ-ТБ, состоящих на учете, начнет снижаться, отражая уменьшение источника инфекции. Соответственно, с определенной задержкой в два-три года начнет уменьшаться значение числа и доли МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных. С определенного момента динамика данных показателей уже будет в основном определяться качеством организации лечения, а не размером источника инфекции сохраняющегося числа ХФ ТБ.

В случае если не удастся охватить основную долю больных МЛУ-ТБ адекватным лечением и справиться с проблемами инфекционного контроля, то причина имеющихся сегодня высоких значений показателей сохранится. И уровень МЛУ-ТБ будет неуклонно расти (при условии обеспечения качественного надзора за ЛУ ТБ).

ВОЗ определены 27 стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ. Эти страны – приоритетные с точки зрения необходимости улучшения диагностики и ведения случаев МЛУ-ТБ. Согласно оценке, в них возникает 85% всех случаев МЛУ-ТБ в мире. Больше всего случаев МЛУ-ТБ приходится на Индию и Китай, где, по оценке ВОЗ 2008 г., находится почти половина (45%) всех больных МЛУ-ТБ в мире, что составляет почти 200 000 случаев. Третьей страной, имеющей значительное число больных МЛУ-ТБ, является Российская Федерация (8,6% от всех случаев в мире). Безусловно, это связано не только с высоким уровнем МЛУ-ТБ, но и с большой численностью населения этих стран.

Оценка ВОЗ для Российской Федерации определяет распространение МЛУ среди новых случаев ТБ в 15,8% (12–20%) и в 42,4% (38–47%) для случаев повторного лечения ТБ. В список стран, имеющих, согласно оценке, наибольшие в мире значения доли МЛУ среди новых случаев ТБ, входят Азербайджан (22,3%) и Республика Молдова (19,4%), а наибольшую долю МЛУ среди случаев повторного лечения имеют Ливан (62,5%), Таджикистан (61,6%), Казахстан (56,4%), Азербайджан (55,8%), Республика Молдова (50,8%) и Греция (50%).

### **Заключительная часть (5 минут)**

В настоящее время наблюдается значительный эффект от проведенных мероприятий и предпринятых усилий. Уже пять лет опережающими темпами (по сравнению с общей смертностью от всех причин) уменьшается показатель смертности от туберкулеза, стабилизировалась и уже два года снижается регистрируемая заболеваемость туберкулезом как в целом по стране, так и практически во всех основных ее регионах, продолжают улучшаться некоторые характеристики процесса выявления (повышение активности работы флюорографической техники и рост выявляемости бактериовыделителей во многих территориях), снизилась доля хронических форм туберкулеза. Стабилизация эпидемиологической ситуации в определенной мере обусловлена повышением эффективности противотуберкулезной работы в учреждениях ФСИН. Следует отметить, что эти результаты получены на фоне стабильной, но пока

сложной эпидемиологической ситуации. Значения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в России в целом еще высокие. При этом имеет место выраженный разброс их значений по территориям за счет наличия неблагополучных по данному заболеванию субъектов Российской Федерации и целых федеральных округов. Особенно сложная обстановка сохраняется в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах.

В стране все еще остаются недостаточно высокими значения таких показателей, как эффективность лечения и подтверждение диагноза лабораторными методами, сохраняется рост распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, по-прежнему высока доля больных с хроническими формами туберкулеза. Наличие ряда тревожных прогностических признаков (например, ухудшение демографических и социальных характеристик заболевающих туберкулезом) может быть связано с непростой социально-экономической ситуацией, сложившейся в связи с прошедшим в 2008 г. мировым экономическим кризисом.

### **Литература**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.
2. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 г. — М., 2012. — 224 с.
3. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009 — 2010 гг. Статистические материалы. — М., 2011. — 60 с.
4. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008—2010 гг: Статистические материалы. — М.: ЦНИИОИЗ, 2011. — 156 с.
5. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат. сб./Росстат. — Р76 — М., 2011. — 795 с.
6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. 2011 г., — 5 с. (эл. версия)
7. WHO. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. World Health organization, 2011. — 101 pp. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом**

### **Тема 1.3. «Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования»**

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- определение и виды лекарственной устойчивости (ЛУ);
- история формирования ЛУ к противотуберкулезным препаратам;
- молекулярные основы ЛУ;
- механизмы формирования ЛУ;
- влияние контакта с больным туберкулезом на спектр ЛУ;
- МЛУ-туберкулез, масштаб проблемы и способы ее решения.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом», лекции по теме 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

#### **Вводная часть (10–20 минут)**

Во введении рекомендуется дать определение лекарственной устойчивости и охарактеризовать ее виды.

Лекарственная устойчивость — это природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Она определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микроорганизмов способен размножаться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации. Развитие у микроорганизмов устойчивости к используемым для борьбы с ними препаратам является одним из проявлений фундаментального биологического свойства всех живых организмов — приспособляемости к изменениям условий внешней среды.

Согласно определению ВОЗ и МСБТЗЛ выделяют два вида лекарственной устойчивости: первичную и вторичную, или приобретенную. Первичная лекарственная устойчивость (ПЛУ) наблюдается у больных, которые никогда ранее не получали противотуберкулезные препараты более одного месяца. Эти больные первоначально инфицируются лекарственно-устойчивым штаммом МБТ. Вторичная, или приобретенная лекарственная устойчивость (ВЛУ) к противотуберкулезным препаратам развивается во время лечения в результате неправильного ведения больного или в случае невыполнения больным врачебных рекомендаций и прерывания лечения. Также различают:

- монорезистентность — устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату;
- полирезистентность — устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;
- множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

### Основная часть (160–170 минут)

Лекарственная устойчивость неотступно следует за антибактериальной терапией. Открытие Ваксманом стрептомицина в 1943 г. ознаменовало начало новой эры эффективной борьбы с туберкулезом, однако первые сообщения о приобретенной устойчивости к данному агенту появились уже в 1949 г. В 40-х г. появились ПАСК (Lehmann, 1943 г.) и тиациетазон (Domagk, 1946 г.). В 1952 г. был создан препарат ГИНК — изониазид одновременно в США (Benson, Bernstein) и Германии (Domagk), в том же году были синтезированы пипразинамид (Kusher, Solotorovski) и циклосерин (Kurosawa, Shoji). В 1956 г. был открыт этионамид (Lieberman, Франция), в 1957 г. — канамицин (Umezawa, Япония).

Внедрение в практику высокоэффективного средства — изониазида и его производных также повлекло за собой появление случаев резистентности микобактерий туберкулеза к препаратам данной группы. Наконец, в 60-х гг. появился рифампицин (1957 г., Oppolzer, Франция) и этамбутол (1961 г., Thomas, США) — препараты, обладающие выраженным бактерицидным и бактериостатическим эффектом на МБТ, позволившие временно преодолеть проблему лекарственной устойчивости. В 1959 г. был выделен капреомицин (Nerg, Франция), нашедший свое применение во фтизиатрии спустя несколько десятилетий. В конце 80-х гг. XX века были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых активна в отношении МБТ. Использование новых противотуберкулезных препаратов в схемах химиотерапии больных туберкулезом всегда приводило к возникновению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к этим лекарствам.

В 1997 г. ВОЗ и Международный союз по борьбе с ТБ сообщили о широком распространении ТБ с ЛУ к изониазиду и рифампицину, получившей название множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), в некоторых странах мира, особенно в странах бывшего Советского Союза. В 2006 г. появился термин – широкая лекарственная устойчивость.

Исследования МБТ на молекулярном уровне позволили раскрыть некоторые генетические механизмы развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам. По своей природе резистентность обусловлена хромосомными мутациями. Лекарственная устойчивость развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ.

Во время размножения бактерий резистентность к противотуберкулезным препаратам может развиваться спонтанно, но лишь с определенной частотой. Генетические мутации, приводящие к устойчивости МБТ к рифампицину, появляются с частотой  $10^{-10}$  на одно клеточное деление, следовательно, только одна из  $10^8$  бактерий устойчива к этому препарату в окружающей среде. Частота мутаций к изониазиду встречается приблизительно  $10^{-7}$ – $10^{-9}$ , и резистентность к изониазиду развивается лишь у одной из  $10^6$  МБТ. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) как результат спонтанных мутаций практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. В туберкулезной каверне общая бактериальная популяция составляет около  $10^7$  МБТ. Таким образом, генетическая устойчивость возникает в отсутствие антимикробного воздействия лекарственных средств, но устойчивые МБТ встречаются редко среди популяции лекарственно-чувствительных микроорганизмов. Присутствие противотуберкулезных препаратов обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов, которые впоследствии становятся преобладающими, особенно у пациентов с большим количеством МБТ, например, с множественными кавернами в легких.

Известны гены МБТ, ответственные за резистентность к противотуберкулезным препаратам, а также причины устойчивости к препаратам, связанные с возникновением мутаций в этих генах. Устойчивость к изониазиду кодируется в нескольких генах МБТ: *katG* – происходит изменение каталазно-пероксидазной активности микроорганизма, *inhA* – нарушается синтез миколитических кислот (енол-АССР-редуктаза), *oxyR* – контролируется экспрессия *katG*, *ahpC* генов, *ahpC* – изменяется детоксикация неорганических и органических пероксидов (алкилпероксидредуктаза), *kasA* – нарушаются протеиновые взаимодействия (кетонацил-протеин син-

тетазы), *furA* – механизм, приводящий к развитию устойчивости, еще не изучен. Резистентность к рифампицину кодируется в единственном гене – *rpoB*, в результате ингибируется активность РНК-полимеразы, нарушается синтез РНК. Устойчивость к стрептомицину и канамицину связана с мутациями *rpsL* и *rrs* – генов, что приводит к снижению проницаемости оболочки клетки (рибосомальный белок, 16SpРНК), к этамбутолу – в *embAB* – гене, что нарушает проницаемость клеточной стенки МБТ, т.к. угнетается синтез арабиногалактанов (арабинозил-трансфераза), к пиразинамиду – в *pcnA* – гене, что блокирует фермент пиразинамидазу и нарушает превращение пиразинамида в активный компонент – пиразиновую кислоту). Известны два механизма развития устойчивости к этионамиду: нарушение синтеза миколитических кислот (енол-АСР-редуктаза) и изменение соотношения НАД/НАДФ в клетке МБТ (НАДФ-дегидрогеназа), закодированные в *inhA* и *ndh*-генах. Резистентность к циклосерину обусловлена нарушением синтеза клеточной стенки (D-аланин рацемазы) вследствие мутации в *alrA* – гене, к офлоксацину – нарушением репликации ДНК и транскрипции РНК (ДНК-топоизомераза, ДНК-гираза) в результате мутаций в *gyrA* и *gyrB*-генах. Механизмы устойчивости к капреомицину – *tlyA* (2-О-метилтрансфераза) и ПАСК – *thyA* (тимидилат синтаза) изучены сравнительно недавно.

Мутации могут вызвать развитие лекарственной устойчивости к любому из противотуберкулезных препаратов. Вероятность развития лекарственной устойчивости обратно пропорциональна эффективности того или иного противотуберкулезного препарата. Самая низкая вероятность развития лекарственной устойчивости наблюдается у рифампицина, обладающего высокой противотуберкулезной эффективностью. Устойчивость к тому или иному препарату не представляет каких-либо селективных преимуществ для МБТ до тех пор, пока данный микроорганизм не будет подвержен воздействию данного препарата.

Частота возникновения природных спонтанных мутаций в генах МБТ постоянна и одинакова во всех странах мира. Высокие показатели ПЛУ свидетельствуют о неадекватности и неудовлетворительном состоянии и функционировании национальных противотуберкулезных программ в недалеком прошлом, а не говорят о высокой частоте спонтанных мутаций в генах МБТ на данной территории.

Селекция лекарственно-устойчивых мутантов происходит при неадекватной терапии и монотерапии. При лечении туберкулеза одним эффективным препаратом происходит быстрое уничтожение МБТ, чувствительных к данному препарату. В то же время отдельные

МБТ, устойчивые к данному препарату, продолжают делиться и накапливаться. Через несколько недель подобного лечения у больного разовьется клиническая картина лекарственно-устойчивого туберкулеза. При смене препарата произойдет селекция бацилл, устойчивых как к первому, так и ко второму препарату.

Имеются отдельные механизмы, с помощью которых МБТ приобретают лекарственную резистентность: функциональная монотерапия, монотерапия при воздействии на субпопуляции, разница в бактерицидной активности, субингибирующие концентрации, разница в постлекарственной лаг-фазе (*lag phase* (*англ.*) — стадия задержки).

Объяснение явления «функциональной монотерапии» состоит в том, что среди большинства чувствительных МБТ, представленных в кавернах, самопроизвольные мутации встречаются для каждого лекарственного препарата, т.к. бактериальная популяция туберкулезных каверн велика —  $10^7$ – $10^{10}$ , тогда как в фокусах она составляет  $10^2$ – $10^4$ . Таким образом, при наличии туберкулезных каверн у больного, наиболее велика вероятность селекции лекарственно-устойчивых бацилл.

Не все противотуберкулезные препараты оказывают одинаковое воздействие на различные субпопуляции микобактерий. Ни один из препаратов не воздействует на «дремлющие» или «латентные» субпопуляции. Другие субпопуляции — цель некоторых лекарств типа пиразинамида, который является активным только в кислой среде. Следовательно, при проведении монотерапии в этих субпопуляциях лекарственно-устойчивые мутанты будут иметь преимущества для выживания.

Изониазид имеет самую высокую раннюю бактерицидную активность в сравнении с остальными противотуберкулезными препаратами. Таким образом, изониазид-резистентные мутанты имеют селективные преимущества в течение двухдневного периода. Данный период кажется не очень важным, поскольку это преимущество преодолевается в дальнейшем. Однако если химиотерапия остановлена через два дня от начала и впоследствии возобновлена в течение другого двухдневного периода, доля изониазид-резистентных мутантов будет увеличиваться в конце каждого цикла.

Субингибирующие концентрации препаратов не в состоянии полностью остановить рост МБТ, они способны лишь замедлить его. При наличии лекарственно-устойчивого мутанта произойдет его селекция, т.к. лекарственно-чувствительные штаммы замедлят рост, а лекарственно-устойчивые МБТ будут размножаться. Возникновение субингибирующих концентраций возможно при неправильном расчете доз, при избирательном приеме препаратов

больным, при нарушении всасывания в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, различия в фармакокинетике противотуберкулезных средств, когда один из препаратов начинает свое действие на несколько часов раньше или позже остальных, могут привести к функциональной монотерапии.

После прекращения приема препаратов существует некоторый промежуток времени, различный для всех противотуберкулезных средств, в течение которого препараты оказывают свое ингибирующее воздействие. Разница в постлекарственных лаг-фазах способствует селекции штаммов с устойчивостью к препаратам с длительной лаг-фазой (изониазиду).

После возникновения селекции лекарственно-устойчивых штаммов МБТ они могут передаваться воздушно-капельным путем от больного к здоровому человеку.

Постепенное нарастание лекарственной устойчивости МБТ (амплификация) происходит за счет накопления мутаций в гене МБТ под воздействием неадекватной химиотерапии.

К группам повышенного риска заболевания лекарственно-устойчивым туберкулезом относятся: лица, имеющие контакт с больными туберкулезом с лекарственной резистентностью МБТ; лица, содержащиеся в следственных изоляторах и осужденные в тюрьмах; лица без определенного места жительства (БОМЖ); мигранты; лица, страдающие алкоголизмом и наркоманией; лица, имеющие исходный иммунодефицит, который может быть связанным и не связанным с ВИЧ-инфекцией. Есть свидетельства возникновения миниэпидемий МЛУ-туберкулеза в тюрьмах и закрытых учреждениях во многих странах мира. Кроме вышеуказанного контакта, основным фактором риска развития и распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза является неэффективное предыдущее лечение, особенно прерванное и незаконченное. В этом плане часто виновником является больной, не соблюдающий режим лечения, но не менее виновным бывает и врач, неправильно назначающий режим химиотерапии. При сопоставлении МЛУ с анамнестическими данными (вакцинация, контакт, предшествующая неоконченная химиотерапия) установлено достоверное влияние только одного из этих факторов – предшествующей незавершенной химиотерапии, продолжавшейся 3 месяца и более. Этот показатель может служить наиболее достоверным прогностическим критерием возможной МЛУ.

С целью изучить влияние контакта с больными туберкулезом на спектр лекарственной устойчивости возбудителя впервые выявленных больных в ЦНИИТ РАМН было проведено исследование 773 впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистри-

рованных в 2007 и 2010 году в Орловской области РФ, где тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) проводятся всем больным с положительным результатом культурального исследования и достигнуто более 95% совпадений тестов по рифампицину и изониазиду по данным Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК). Были отобраны впервые выявленные больные, имеющие тесный контакт с больными туберкулезом, и проведено сравнение результатов ТЛЧ источника инфекции и впервые выявленного больного по изониазиду и рифампицину, а также по четырём препаратам основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу). Тесный контакт с больными туберкулезом был установлен у 77 (10,0%) больных, известны ТЛЧ источника инфекции и впервые выявленного больного — у 48 (6,2%) пар. Установлено, что ТЛЧ источника инфекции и впервые выявленного больного по изониазиду и рифампицину совпадают у 42 (87,5%) человек, а по препаратам основного ряда — у 39 (81,3%). Следовательно, ТЛЧ впервые выявленных больных и пациентов, наиболее вероятно являющихся для них источниками инфекции, совпадают в 80% случаев, и при назначении химиотерапии впервые выявленному больному туберкулезом с известным ТЛЧ источника инфекции следует ориентироваться на ТЛЧ источника инфекции, а в последующем проводить коррекцию лечения по собственным результатам ТЛЧ.

Истинный уровень лекарственной устойчивости МБТ не известен даже сегодня. Экспертами ВОЗ и МСБТЗЛ прилагаются огромные усилия для получения достоверных данных. По оценке ВОЗ (2008 г.), в мире проживает 440 000 больных МЛУ-ТБ:

- 3,3% среди новых случаев и 21% среди случаев повторного лечения ТБ;
- 86% оцененных случаев — в 27 странах с «высоким бременем МЛУ-ТБ», среди которых 15 стран из Европейского региона ВОЗ (14 стран бывшего СССР и Болгария);
- наибольшее число случаев МЛУ-ТБ в Индии и Китае (50%) и Российской Федерации (8,6%);
- 150 000 больных МЛУ-ТБ умерло от туберкулеза.

#### **Оценка ВОЗ для РФ (2008 г.):**

- 38000 среди всех больных ТБ, зарегистрированных для лечения;
- 26000 среди впервые выявленных больных и рецидивов.

#### **По данным официальной статистики РФ, 2008 г.:**

- 33249 чел. состояло на учете на конец года вместе с пенитенциарной системой;
- 5061 — зарегистрировано среди впервые выявленных больных.

28% от оценки ВОЗ МЛУ-ТБ среди впервые выявленных и рецидивов регистрирует система надзора РФ, а в мире регистрируется не более 3% от оценки ВОЗ для новых случаев.

В 2010 г. уже 58 стран мира отметили ШЛУ-туберкулеза, который составляет по расчетным данным 5,4% от всех случаев МЛУ-ТБ в мире. До данным ЦНИИТ РАМН ШЛУ – туберкулез составляет 3% от впервые выявленных случаев туберкулеза с МЛУ-туберкулезом и 7% среди больных с МЛУ-туберкулезом, ранее получавших лечение.

С целью определения факторов риска развития широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в ЦНИИТ РАМН было проведено аналитическое исследование «случай-контроль» 174 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Тесты лекарственной чувствительности проводились методом абсолютных концентраций. Больные были разделены на две группы: 1-ая группа – 96 больных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам за исключением резистентности к сочетанию офлоксацина, аминогликозида и/или полипептида, 2-ая группа – 78 больных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, офлоксацину, аминогликозиду и/или полипептиду (ШЛУ). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим формам туберкулеза. В обеих группах определялось влияние следующих факторов риска и их взаимосвязь с исходами: отсутствие жилья, злоупотребление алкоголем, распространенный двухсторонний процесс в легких, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний, более 3 курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе, использование препаратов резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии, первичная МЛУ. Было установлено статистически значимое влияние четырех факторов риска на развитие ШЛУ-возбудителя. Первичная МЛУ наблюдалась у 8 больных 1-ой группы и 17 больных 2-ой группы (ОШ = 3,07,  $p < 0,05$ ). У 39 больных 1-ой группы и 46 пациентов 2-ой группы определялся распространенный двусторонний процесс в легких (ОШ = 2,1,  $p = 0,01$ ). Более 3 курсов химиотерапии получили 12 больных 1-ой группы и 40 больных 2-ой группы (ОШ = 7,37,  $p < 0,001$ ). Препараты резервного ряда использовались в предыдущих курсах химиотерапии у 65 больных 1-ой группы и 72 больных 2-ой группы (ОШ = 5,72,  $p < 0,001$ ). Влияние социальных факторов, осложнений и сопутствующих заболеваний на развитие ШЛУ установлено не было. Таким образом, факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, распространенный двухсторонний процесс в легких, более 3 курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе и примене-

ние противотуберкулезных препаратов резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии. В связи с этим для предотвращения дальнейшего развития ШЛУ особую значимость имеет раннее определение лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда и назначение больному адекватного курса химиотерапии из 4–5 эффективных препаратов.

Анализ литературных данных возникновения и распространения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в различных странах мира и регионах РФ показывает главную современную проблему фтизиатрии. Увеличение частоты встречаемости устойчивых штаммов МБТ – интернациональная проблема, однако контроль за лекарственно-устойчивым туберкулезом рассматривается с учетом особенностей конкретной страны, области (распространенность туберкулеза, в том числе лекарственно-устойчивого, уровень миграции, степень развития национальной программы по борьбе с туберкулезом и частного сектора медицины, финансовые возможности правительства, местной администрации, наличие специализированной медицинской службы и т.д.). Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза в какой-либо области зависит от адекватности химиотерапии (скрытая или явная монотерапия), передачи устойчивых штаммов и связана с уровнем ВИЧ-инфицированности, ввозом (иммиграцией) устойчивых штаммов и качеством контроля за этим процессом. Проведение адекватной химиотерапии возможно при охвате лечением всех больных туберкулезом, использовании качественных противотуберкулезных препаратов, проведении лечения по единому национальному стандарту на основании индивидуальных результатов ТЛЧ и при раннем начале химиотерапии. Однако должны быть соблюдены следующие условия:

1. ТЛЧ должны быть качественными;
2. ТЛЧ должны проводиться всем больным туберкулезом;
3. использование быстрых методов определения ЛУ (молекулярно-генетических).

Выявлено, что фактором риска неблагоприятного отдаленного результата у больных туберкулезом органов дыхания при стартовых 1 и 2А режимах является исходная устойчивость к изониазиду при возможной устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам, кроме рифампицина (ОШ = 2,1), и МЛУ-возбудителя (ОШ = 8,0). Влияние этих факторов риска на отдаленный результат лечения наиболее выражено при назначении 2Б режима (ОШ = 3,7; ОШ = 10,0).

По последним данным ВОЗ о лечении больных МЛУ-ТБ в 2008 г. в 14 странах лечение было эффективно у 50% больных (раз-

мер когорты минимум 200 пациентов) в Республике Молдова, Южной Африке и Румынии, до 74% – в Казахстане.

Лечение ШЛУ-ТБ представляет собой дополнительные сложности, диагностика и лечение дороги, а результаты хуже. Сравнительный анализ результатов химиотерапии 48 больных ШЛУ-ТБ и остальных 602 больных МЛУ-ТБ (без устойчивости к инъекционному препарату и фторхинолону) из 45 стран показал, что курс лечения был эффективен у 60,4% больных ШЛУ-ТБ и у 66,3% остальных больных МЛУ-ТБ. По результатам лечения 608 больных МЛУ-ТБ в Томской области, получавших химиотерапию в соответствии с общими принципами, эффективность лечения больных ШЛУ-ТБ значительно ниже эффективности лечения остальных больных МЛУ-ТБ и составляет 48,3% против 66,7%.

Охват больных МЛУ-туберкулеза адекватной химиотерапией составил 53000 человек, что в несколько раз ниже реальной потребности.

Нарастание лекарственной устойчивости приводит к ухудшению показателей лечения, увеличению резервуара бактериовыделителей, что является тревожным симптомом, т.к. излечение больных, выделяющих МБТ в окружающую среду, является важнейшей целью в уменьшении распространения туберкулеза. Следовательно, лекарственно-устойчивый туберкулез, особенно туберкулез с МЛУ, представляет собой дополнительную угрозу глобальной борьбе с туберкулезом.

Хорошо известно, что при отсутствии вмешательств (выявления и лечения больных туберкулезом) один больной-бактериовыделитель заразит примерно 10 человек в год, за 2 года жизни он заразит 20 человек, 10% из них заболеют туберкулезом и 50% их них будут бактериовыделителями. Возникновение ШЛУ-туберкулеза возвращает нас к этой модели, в доантибактериальный период.

Если выявление и лечение больных туберкулезом проводится должным образом (у 70% больных результат бактериоскопии мазка мокроты положительный и 85% больных успешно излечивается), период бактериовыделения у больного сокращается до 6 месяцев и количество инфицированных будет равно пяти. Таким образом, один больной-бактериовыделитель вносит вклад в формирование 0,25% нового случая заболевания.

### **Заключительная часть (10 минут)**

В 1997 г. ВОЗ выступила с предупреждением: «Если начнется эпидемия туберкулеза с МЛУ, нам, возможно, никогда не удастся остановить ее».

Скорость роста распространения туберкулеза с МЛУ зависит от адекватности проводимых лечебных мероприятий и эффективного инфекционного контроля. В то же время рост доли МЛУ-ТБ может происходить не только в условиях неадекватного и неуспешного лечения, но и на фоне успешного лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза за счет элиминации («вымывания») его из общей популяции больных. После излечения препаратами первого ряда «лекарственно-чувствительных» больных в регионе остается определенное число больных МЛУ-ТБ (без умерших и выбывших) и добавляются те случаи МЛУ-ТБ, которые появились в результате химиотерапии и число которых зависит от того, насколько терапия была адекватной и эффективной. При отсутствии соответствующих уровней охвата адекватным лечением больных МЛУ-ТБ и его результативности, неэффективном инфекционном контроле, на новом этапе появляются новые больные лекарственно-чувствительным ТБ. Одновременно возрастает доля новых больных, заразившихся и заболевших туберкулезом с МЛУ. Приведенная схема наглядно демонстрирует, что показатель «доля МЛУ-ТБ среди больных туберкулезом» не всегда отражает реальную степень изменения ситуации. Ее необходимо рассматривать в совокупности с такими показателями, как абсолютное число заболевших МЛУ-ТБ и распространенность МЛУ-ТБ на 100 тыс. населения, отражающими объем этой популяции – источника инфекции среди населения, от которого зависит прогноз развития ситуации.

Для предотвращения трансмиссии туберкулеза необходимы повышение эффективности лечения особенно больных с бактериовыделением, соблюдение стандартов лечения, охват лечением всех больных туберкулезом, быстрое выявление туберкулеза и быстрая диагностика ЛУ, соблюдение мер инфекционного контроля, химиофилактика лиц из тесного контакта с больными (по спектру ЛУ больного).

Очевидно, что МЛУ-туберкулез распространен повсеместно и существует острая необходимость в принятии мер по предотвращению дальнейшего распространения случаев туберкулеза с лекарственной резистентностью. Необходимо сформулировать транснациональные инициативы по взаимному сотрудничеству, способные эффективно сдерживать дальнейшее распространение туберкулеза с МЛУ, настолько, насколько позволяет эпидемиологическая обстановка. Применение новых молекулярных технологий демонстрирует нам, что вспышки данного заболевания лишь на короткой начальной стадии носят локальный характер, быстро перерастая в проблемы трансконтинентального характера, и

штаммы лекарственно-устойчивого и высоковирулентного туберкулеза уже показали свой удивительный потенциал для неимоверно быстрого распространения из одного района в другой, не взирая на административные границы между государствами.

### Литература

1. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J., Rich M.L., Atwood S.S., Furin J.J., Fitzmaurice G.M., Alcantara Viru F.A., Appleton S.C., Bayona J.N. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. – *N Engl J Med*, 2008 Aug 7;359(6):563–74.
2. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P.E., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S.S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – *Lancet*: 2008; 372(9647): 1403–9. (эл. версия)
3. Zhang, Y., Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. – 13(11):1320–1330. (эл. версия)
4. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., Herrera C., Bonilla C., Jave O., Cabrera J.L., Martin L., Escombe A.R., Moore D.A. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. – *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep;15(9):1164–9. (эл. версия)
5. Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, Murray M, Atwood SS, Mitnick CD Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):147–52.
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
7. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16)
8. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR–TB): 2010 WHO global report on surveillance and response
9. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionnyy B.Y., Nemtsova T.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. – *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2009. – № 13. – P. 1309–1312.
10. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты приме-

нения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. — Туберкулез и болезни легких, 2012. — № 4. — С. 3–8.

11. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C. and Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. — *Eur Respir J*, 2010; 36: 475–477. (эл. версия)
12. Mitchinson D.A. / How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. — *Int J Tuberc Lung Dis*: 1998; 2: 10–5.
13. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с.
14. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. Под. ред. С. Олсон, Р.Инглиш, Э.Клейборн — Вашингтон, Институт медицины, 2011. — 144 с.
15. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. — *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2007. — № 5. — С. 20–23. (эл. версия)
16. Farmer P., Kim J.Y. Community-based approaches to the control of multidrug – resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS. — *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 671–674.
17. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. — *Lancet Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 153–61. (эл. версия)
18. Oxlade O., Schwartzman K., Pai M., Heymann J. et al. Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis. — *Eur Respir J.*, 2010. — Vol. 36. — P. 870–877. (эл. версия)
19. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом**

### **Тема 1.4. «Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза»**

*Примерный план лекции (2 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ и в мире;
- эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции в РФ и в мире.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом» темы 1.4. «Эпидемическая ситуация по ВИЧ и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в РФ и мире» и темы 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

#### **Вводная часть (30 минут)**

Во введении рекомендуется охарактеризовать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в мире, разобрать стадии эпидемии ВИЧ-инфекции по классификации UNAIDS.

История развития эпидемии ВИЧ-инфекции в мире насчитывает уже более 30 лет. В 1981 г. были опубликованы первые описания случаев пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у мужчин-гомосексуалистов в США. Вирус иммунодефицита человека, вероятно, появился в 20–30-е гг. XX века, когда вирус иммунодефицита обезьян, преодолев межвидовой барьер, перешел от шимпанзе к человеку. Самый старый ВИЧ-инфицированный образец человеческой крови был обнаружен в Киншасе (Заир, ныне Демократическая Республика Конго) и датируется 1959 г.

Вирус был впервые открыт в 1983 г. в лаборатории, руководимой L. Montagnier, из лейкоцитов крови парижского официанта-гомосексуалиста, у которого обнаруживалось стойкое увеличение лимфоузлов нескольких групп, «лимфаденопатия» – симптом, который тогда еще не все исследователи однозначно связывали со СПИДом. Вирус был назван – Lymphadenopathy Associated Virus (LAV).

После первого описания клинического случая СПИДа в 1981 г. ВИЧ-инфекция была зарегистрирована почти во всех странах земного шара. Эта эпидемия является беспрецедентной по своим размерам глобальной проблемой здравоохранения. Еще недавно никому неизвестным вирусом заразились более 60 млн чел., умерли около 30 млн. Эпидемия ВИЧ-инфекции вызвала глубокие демо-

графические изменения в наиболее затронутых странах. По оценочным данным UNAIDS общее число людей, живущих с ВИЧ, на конец 2009 г. достигло в мире 33,3 млн чел. Распространенность ВИЧ-инфекции и последствия эпидемии в разных странах существенно различаются. В развитых странах ВИЧ-инфекция не входит в число основных проблем здравоохранения, тогда как страны Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского бассейна наиболее поражены данным заболеванием: 70% взрослых и почти 90% детей, инфицированных ВИЧ, живут здесь. Пораженность населения ВИЧ-инфекцией на Африканском континенте составляет от 5% до 20% в зависимости от региона.

В настоящее время СПИД остается одной из главных причин преждевременной смерти во всем мире. В мировом масштабе туберкулез – одна из главных причин смерти у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа.

В последнем докладе Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу отмечается, что 2011 г. явился поворотным моментом в противодействии СПИДу. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и смерть в связи со СПИДом достигли самого низкого уровня по сравнению с пиком развития эпидемии. Число новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось на 21% по сравнению с 1997 г., а смертность от связанных со СПИДом заболеваний уменьшилась на 21% по сравнению с 2005 г. Отмеченные противоэпидемические успехи эксперты связывают отчасти с успешным расширением доступа к антиретровирусной терапии и эффективной профилактикой вертикальной передачи инфекции от матери плоду.

Несмотря на достигнутые успехи, до настоящего времени эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает опережать глобальные усилия по ее сдерживанию. В 2009 г. на каждого человека, начинающего лечение, приходилось два новых случая заражения ВИЧ-инфекцией. Кроме того, эпидемия ВИЧ-инфекции развивается, а программы профилактики ВИЧ и профилактические мероприятия не успевают быстро приспособиться к изменениям характера эпидемии. Так, например, изменился характер эпидемии в Восточной Европе и Центральной Азии, которую раньше определяло потребление инъекционных наркотиков, а на сегодняшний день ВИЧ распространяется среди половых партнеров потребителей инъекционных наркотиков. Аналогично в некоторых частях Азии эпидемия, которая ранее характеризовалась передачей вируса в сфере

секс-бизнеса и среди потребителей инъекционных наркотиков, сегодня все чаще поражает гетеросексуальные пары.

ЮНЭЙДС и ВОЗ выделяют три стадии развития эпидемии ВИЧ-инфекции: начальную, концентрированную и генерализованную. В каждой стране эпидемия может со временем переходить из одной стадии в другую, но этот процесс не является неизбежным.

**Начальная.** Несмотря на возможное присутствие ВИЧ-инфекции в течение многих лет, ее распространенность не достигла значительного уровня ни в одной из групп населения.

Зарегистрированные случаи относятся, в основном, к людям, чье поведение связано с повышенным риском инфицирования ВИЧ (потребители инъекционных наркотиков (ПИН); мужчины, имеющие секс с мужчиной (МСМ), работницы коммерческого секса (РКС).

Во всех этих группах распространенность ВИЧ устойчиво не превышает 5%.

**Концентрированная.** ВИЧ-инфекция быстро распространяется среди групп населения, чье поведение связано с повышенным риском, при этом, не укоренившись среди населения в целом. Дальнейшее развитие эпидемии зависит от частоты и характера взаимосвязей между этими группами и другими группами населения.

Распространенность ВИЧ-инфекции устойчиво превышает 5%, как минимум, в одной из групп населения. Среди беременных женщин в городских районах распространенность ВИЧ составляет менее 1%.

**Генерализованная.** При генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекция прочно укореняется среди населения в целом. Несмотря на то, что группы повышенного риска могут по-прежнему ускорять распространение инфекции, сеть сексуальных связей среди населения достаточна для дальнейшего распространения эпидемии независимо от групп повышенного риска.

Уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных женщин устойчиво выше 1%.

### **Основная часть (50 минут)**

В основной части рекомендуется охарактеризовать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в РФ, а также ситуацию по сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в мире и РФ.

В 1987 г. ВИЧ-инфекция была диагностирована у первого жителя нашей страны. С этого периода осуществляется эпидемиоло-

гический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, который характеризуется единой регистрацией всех случаев заболевания. До 1998 г. выявлялись лишь единичные случаи, а в дальнейшем число больных стало стремительно расти за счет быстрого распространения инфекции в среде наркопотребителей. Пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией пришелся на 2001 г., когда было зарегистрировано максимальное количество впервые выявленных случаев — 88 422 чел. В период 2001—2003 гг., по данным экспертов ВОЗ, эпидемия ВИЧ-инфекции в России распространялась быстрее, чем в других странах мира. С этого времени отмечается стремительный рост кумулятивного количества людей, живущих с ВИЧ в нашей стране. На 31 декабря 2011 г. зарегистрировано 650 165 российских граждан, у которых выявлены антитела к ВИЧ. Кумулятивное число умерших среди ВИЧ-позитивных россиян к 2011 г. составило 72 952 чел., в том числе с диагнозом СПИДа — 12 116 чел. По данным статистических форм № 13, 32 и 61 Минздравоохранения России к 2011 г. в возрастной группе от 15 до 49 лет 0,7% людей в Российской Федерации жили с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, а среди беременных в 2010 г. 0,5% были инфицированными ВИЧ.

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации, однако распространенность этой инфекции неравномерна. В 36 субъектах Российской Федерации, где проживает 27,0% населения страны, зарегистрировано менее 0,1% ВИЧ-инфицированных среди всего населения. Пораженность более 0,3% зарегистрирована в 24 регионах, где проживает 46,0% населения.

К наиболее пораженным субъектам Российской Федерации относятся Иркутская, Самарская, Свердловская, Ленинградская, Оренбургская области.

В течение 2010 г. было сообщено о 62 385 новых случаях ВИЧ-инфекции, что на 7,2% больше, чем в предыдущем году (в 2009 г. было зарегистрировано 58 527, в 2008 г. — 54 563 новых случаев).

Самые высокие показатели количества новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в пересчете на 100 тыс. населения отмечались в 2010 г. в Кемеровской, Иркутской, Самарской, Свердловской, Новосибирской, Ленинградской, Тюменской областях, Пермском крае, Ханты-Мансийском АО.

В Российской Федерации ВИЧ-инфекция поражает преимущественно молодое население: за весь период наблюдения у 70,5% эта инфекция была диагностирована у лиц в возрасте до 30 лет. Вместе с тем наблюдается устойчивая тенденция уменьшения доли

молодежи среди впервые выявленных инфицированных ВИЧ. В 2010 г. наибольшая пораженность ВИЧ отмечена среди мужчин в возрастной группе от 30 до 34 лет и составила – 2,2%.

У 56,2% ВИЧ-позитивных в 2011 г. основным фактором риска заражения было указано употребление наркотиков нестерильным инструментарием. В последние годы отмечен рост доли гетеросексуальных контактов как основного фактора заражения ВИЧ (в 2011 г. – 41,7%).

Важно сказать, что значительная часть людей, живущих с ВИЧ, не знают о своем ВИЧ-статусе. По оценочным данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом в России примерно 1 100 000–1 200 000 ВИЧ-инфицированных, что составляет 1,5–1,6% в возрастной группе 15–49 лет (применялась методология подхода ЮНЭЙДС/ВОЗ к оценке и прогнозированию национальных эпидемий ВИЧ/СПИДа, 2003).

В 2010 г. наиболее распространенным вторичным заболеванием продолжал оставаться туберкулез (легких и внелегочный); кроме того, часто регистрировали кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких, пневмонии возвратные, пневмоцистную пневмонию, цитомегаловирусную инфекцию. Значительную долю среди причин смерти составляют нерасшифрованные вторичные заболевания.

В 2010 г. в Федеральный центр по профилактике и борьбе со СПИДом было сообщено о 72 952 смертях ВИЧ-позитивных лиц за весь период наблюдения. Согласно данным последних лет, более чем у 60% умерших от ВИЧ-инфекции непосредственной причиной смерти было проявление туберкулезной инфекции.

Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в России к 2011 г. стало быстрое увеличение числа тяжелых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, нуждающихся в АРВТ, что связано с резким подъемом заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2000–2001 гг.

Актуальность проблемы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией стала очевидна в последнее десятилетие XX в. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции можно рассматривать как два взаимовлияющих заболевания. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс одних и тех же групп риска, высокая инфицированность микобактериями туберкулеза населения обуславливают крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии. Тесная взаимосвязь между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией раньше всего продемонстрировала себя в странах Африки, а также среди наркоманов в США. Оценки числа ВИЧ-положительных случаев заболевания туберкулезом свидетельствуют о том, что в странах с генерализованной эпидемией

ВИЧ, вероятность развития ТБ у ВИЧ-положительных людей приблизительно в 20 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Следует отметить, что распространенность туберкулеза как вторичного заболевания при ВИЧ-инфекции географически неоднородна. По данным отчетов медицинской статистики США и Западной Европы – туберкулез на стадии СПИДа развивается лишь у 5% пациентов и стоит на шестом месте после саркомы Капоши, пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции, висцерального кандидозного поражения, герпетической инфекции. В этих странах, где широко используется АРВТ, заболеваемость туберкулезом идет на убыль. В странах Южной Африки, Восточной Европы и Российской Федерации 30–75% больных ВИЧ-инфекцией на стадиях СПИДа заболевают туберкулезом. Это связано с тем, что заболеваемость туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией тесно коррелирует с общей инфицированностью населения микобактериями туберкулеза. ВИЧ-инфекция на стадии глубокого иммунодефицита – самый мощный фактор для прогрессирования латентной инфекции туберкулеза в заболевание. Среди всех, инфицированных микобактериями туберкулеза, риск развития заболевания туберкулезом составляет 10% в течение жизни, а у больных с ВИЧ-инфекцией он повышается до 10% в течение одного года. По оценочным данным ВОЗ в мире инфицирована туберкулезом треть населения. В России инфицировано практически все взрослое население.

Важнейшим достижением Российской Федерации в контроле сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ стало обязательное обследование больных при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения на антитела к ВИЧ, регламентированное Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003.

В Российской Федерации до 2004 г. эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза развивались параллельно. В этот период ВИЧ-инфекция у большинства пациентов была в субклинической стадии, а заболеваемость туберкулезом отмечалась несколько выше общепопуляционной только за счет значительного количества пациентов, входивших в социальные группы риска по туберкулезу. В начале 2000-х годов в отечественной литературе стали появляться первые публикации о клиническом течении туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. К 2005 г. наметилась стойкая тенденция слияния двух эпидемий в регионах и городах с большим бременем ВИЧ-инфекции (г. Санкт-Петербурге, г. Москве, Калининградской, Свердлов-

ловской областях и др.). К 2011 г. заболеваемость сочетанной инфекцией выросла более чем в 20 раз по сравнению с 2001 г. (с 576 в 2001 г. до 11 839 случаев в 2011 г.). Общее число больных сочетанной инфекцией в 2011 г. достигло 29 177 человек, а среди постоянного населения – 23 054.

От числа всех больных туберкулезом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях на конец 2010 г., доля больных сочетанной инфекцией составила 6,0%, а в целом по стране, с учетом состоящих на учете в пенитенциарной системе – 6,8%.

Важно заметить, что заболеваемость туберкулезом среди различных групп населения крайне вариабельна, и наиболее высокая среди ВИЧ-инфицированных. В 2010 г. показатель заболеваемости туберкулезом среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 33,2 раза превышал аналогичный среди постоянного населения и составил 2016 на 100 тыс. ЛЖВ.

Из года в год увеличивается число субъектов РФ с наибольшей долей случаев сочетанной инфекции, превышающей 5%, среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в ПТУ (в 2009 г. таких субъектов было 24, в 2010 г. – 28). В этих территориях отмечается наибольшее влияние сочетанной инфекции на распространение туберкулеза, что влечет необходимость данным региональным противотуберкулезным службам уделять особое внимание рассматриваемой проблеме.

Всего в течение 2010 г. умерли 4526 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (с учетом умерших в УФСИН – 5137), что составляет 23% всех зарегистрированных случаев сочетанной инфекции (в 2009 г. – 4169, или 25,4%). Из этого числа в 3104 случаях (68,6%, без учета УФСИН) смерть наступила от болезни, вызванной ВИЧ, с проявлениями туберкулезной инфекции (стадии 4Б, 4В и 5, шифр по МКБ-10 В20.0). В то же время большая часть больных ВИЧ-инфекцией (61%, 2010 г.) в России умирает не от ВИЧ-инфекции, а от других причин, в частности, от травм и отравлений наркотиками. При оценке эпидемической ситуации по туберкулезу важно учитывать, что данные о смертности от туберкулеза, предоставляемые Росстатом (с шифром А15–А19 по МКБ-10), не включают случаи смерти с шифром В20.0 по МКБ-10. Суммарное число случаев смерти, причиной которых стал «туберкулез» и «ВИЧ-инфекция с проявлением туберкулезной инфекции», примерно на 14% больше.

Летальность среди больных сочетанной инфекцией очень высока и варьирует в диапазоне 17–25%. Большой процент смертей

может свидетельствовать о трудностях диагностики и позднем выявлении туберкулеза на фоне иммунодефицита.

Рост числа как больных ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях, так и больных сочетанной инфекцией, при снижении числа собственно больных туберкулезом позволяет прогнозировать рост указанной доли в ближайшее время. Эти факты еще раз подтверждают значимость проблемы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, для России.

В глобальном масштабе особые опасения вызывает рост числа случаев сочетания МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. В 2009 г. проведен систематический обзор и мета-анализ 58 публикаций, посвященных этой проблеме. По результатам анализа не удалось выявить связи между приобретенной МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекцией. Однако выявлена высокая вероятность связи ВИЧ-инфекции и первичной МЛУ МБТ. Также в докладе ВОЗ 2010 г. отмечается, что лекарственно-устойчивый туберкулез может быть связан с ВИЧ-инфекцией.

Сведения о распространенности МЛУ МБТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в нашей стране представлены отдельными госпитальными и региональными исследованиями и варьируют в большом диапазоне. Эксперты ВОЗ выражают обеспокоенность, что из 27 стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ (в число которых входит и РФ), только две страны представили данные о распространенности МЛУ-ТБ среди ВИЧ-инфицированных – Украина и Эстония. Страны показывают не схожие данные. Если в Украине уровень первичной МЛУ среди ВИЧ-инфицированных превышал общепопуляционный (23,8 против 16,0%), то в Эстонии наоборот был ниже (7,2% против 22%).

Несмотря на то, что тесная связь между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией доказана во многих публикациях, эксперты ВОЗ считают необходимыми дальнейшие исследования для определения того, происходит ли в мире какое-либо совпадение эпидемий МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.

### **Заключительная часть (10 минут)**

РФ находится в концентрированной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции. В 2011 г. в возрастной группе от 15 до 49 лет жили с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция 0,7% населения.

В РФ на фоне стабилизации и даже снижения общей заболеваемости и пораженности туберкулезом отмечается ежегодный стремительный рост заболеваемости сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулез).

Распространенность сочетанной инфекции географически неоднородна. В территориях с наибольшим уровнем распространенности поздних стадий ВИЧ-инфекции регистрируется самый высокий уровень распространения ВИЧ/ТБ (в 28 субъектах РФ – 80% всех случаев ВИЧ/ТБ). Доля умерших от проявления туберкулезной инфекции среди всех умерших от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, в 2010 г. составила 63,4 %. Среди всех причин смерти больных ВИЧ-инфекцией (на различных стадиях) туберкулез, по оценочным данным, составляет 22–24 %.

В РФ нет эпидемиологических данных о распространенности МЛУ-ТБ среди больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ).

Таким образом, на фоне относительно молодой и быстро развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, когда значительная часть больных еще не вступила в стадию развернутого иммунодефицита, а инфицированность МБТ взрослого населения приближается к 100%, в ближайшие годы будет продолжаться рост заболеваемости сочетанной инфекцией, особенно на поздних стадиях, т.к. туберкулез является лидирующим вторичным заболеванием.

### **Литература**

1. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. № 35 / ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии. ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2011. – 52 с.
2. Доклад ЮНЭЙДС к всемирному дню борьбы со СПИДом. – UNAIDS, 2012. – 48 с.
3. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
4. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П. и соавт. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. – Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
5. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis?// A Systematic Review. – 2009. – Vol. 4, issue. 5. – p.e55–e61.
6. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом**

### **Тема 1.5. «Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»**

*Примерный план лекции (2 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- раннее назначение антиретровирусной терапии как инструмент профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- химиопрофилактика противотуберкулезными препаратами у больных ВИЧ-инфекцией.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом» темы 1.5. «Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», темы 1.4. «Эпидемическая ситуация по ВИЧ и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в РФ и мире», а также темы 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Во введении рекомендуется кратко остановиться на стратегии ВОЗ по уменьшению бремени ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). В рамках настоящей лекции будут освещены вопросы раннего назначения АРВТ и специфическая химиопрофилактика у больных ВИЧ-инфекцией как основные профилактические мероприятия по снижению заболеваемости туберкулезом у этой категории больных.

Стратегия уменьшения бремени ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (три И для ВИЧ/ТБ).

- Изониазид-профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и раннее назначение АРВТ (при снижении количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 350 клеток/мкл, до развития вторичных заболеваний).
- Интенсивное выявление случаев ТБ и предоставление противотуберкулезного лечения надлежащего качества.
- Инфекционный контроль ТБ в лечебно-профилактических учреждениях и в местах скопления людей.

#### **Основная часть (70 минут)**

В основной части рекомендуется обсудить данные различных исследований по эффективности профилактических мероприятий по снижению заболеваемости туберкулезом и смертности от него

среди людей, живущих с ВИЧ. Отметить аспекты специфической профилактики у ВИЧ-инфицированных, которые требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает в себя базисную терапию, а также терапию вторичных и сопутствующих заболеваний. Под базисной терапией понимают терапию, назначение которой определяется стадией и фазой заболевания, а также значением лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень  $CD4^+$  лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). Базисная терапия включает в себя антиретровирусную терапию и химиопрофилактику вторичных заболеваний.

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия (АРВТ), с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, то есть состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, добиться регресса вторичных заболеваний (если они успели развиться) и восстановить трудоспособность пациента.

В России первые официальные рекомендации по проведению АРВТ были приняты в 1993 г. В 1999 г. были разработаны, а в 2001, 2006, 2009 и 2011 гг. пересмотрены рекомендации по применению АРВТ.

Показания для начала АРВТ включают:

- наличие клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита;
- снижение количества  $CD4^+$  лимфоцитов в крови;
- наличие активной репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови.

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом для определения показаний к началу АРВТ рекомендует использовать лабораторные показания (количество  $CD4^+$  лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ в плазме крови — вирусную нагрузку) и клинические показания (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по российской классификации ВИЧ-инфекции в версии 2006 г).

Согласно рекомендациям ФНМЦ СПИД, начинать АРВТ следует:

- при снижении количества  $CD4^+$  лимфоцитов до 350 клеток/мкл независимо от стадии и фазы болезни;

- при наличии стадии ВИЧ-инфекции 4Б в фазе прогрессирования, стадии 4В, независимо от количества  $CD4^+$  лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ;
- при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов в диапазоне 350–500 клеток/мкл: в стадии 4 независимо от фазы, при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий в мл, пациентам старше 50 лет.
- больным с острой ВИЧ-инфекцией (стадия 2) при варианте течения 2А или 2Б — если количество  $CD4^+$  лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, при варианте течения 2В рекомендуется начинать лечение вне зависимости от количества  $CD4^+$  лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ, если клинические проявления вторичных заболеваний соответствуют стадиям 4Б, 4В), а если они соответствуют стадиям 4А, то — при  $CD4^+$  ниже 200 клеток/мкл.

Снижает ли риск развития туберкулеза своевременное назначение АРВТ до развития вторичных заболеваний и развития выраженного иммунодефицита?

Данные девяти клинических исследований, включавшие результаты наблюдения за более чем 37 000 пациентов, и посвященные изучению связи развития туберкулеза и смертности от него в зависимости от сроков и длительности проведения АРВТ, отвечают на этот вопрос: «однозначно да». Было показано, что длительность АРВТ коррелирует со снижением вероятности развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В целом назначение АРВТ снижает риск развития туберкулеза на 54–92%. В первые месяцы лечения доля больных туберкулезом возрастает за счет проявлений выявляющегося воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Однако размер этого эффекта зависит от исходного уровня иммунодефицита у пациентов до начала АРВТ. В долгосрочной перспективе заболеваемость туберкулезом на фоне АРВТ в значительной степени зависит от изменения количества  $CD4$ -клеток с течением времени. Наличие высокого уровня заболеваемости туберкулезом в когорте больных, получающих АРВТ, связывают с тем, что большинство пациентов начинают АРВТ при глубоком иммунодефиците (исходное количество  $CD4^+$  лимфоцитов менее 150 клеток/мкл). Кроме того, иммунологические исследования показывают, что существующие дефекты в функциональном патоген-специфическом иммунном ответе могут сохраняться, несмотря на АРВТ, длительное время, при этом пациенты остаются уязвимыми для туберкулеза.

Результаты крупного клинического когортного исследования, проведенного в Южной Африке, показывают, что среди 7 536 боль-

ных ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ, туберкулез в течение четырех лет развился у 501 пациента (6,6%), причем в 284 случаях (56,7% от всех случаев туберкулеза) в первые шесть месяцев от начала терапии. Обращало на себя внимание то, что вероятность развития туберкулеза в первые шесть месяцев сильно коррелировало со степенью иммуносупрессии. Так, среди больных с исходным количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 50 клеток/мкл туберкулез развился в 42,3% наблюдений, а с количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов более 200 клеток/мкл лишь у 5,5% больных.

Цель химиопрофилактики (ХП) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов – снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ, ЛТВІ).

Термин латентная туберкулезная инфекция рекомендовано употреблять в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным.

Диагностика латентной туберкулезной инфекции строится на оценке иммунологических тестов, характеризующих ответ гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение специфического антигена в условиях *in vivo* или *in vitro*:

- реакция Манту (внутрикожная проба) – недостаток – низкая специфичность;
- IGRA-тесты (тест *in vitro*; тест-системы: T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold) – высокая специфичность;
- диаскинтест (внутрикожная проба) – предположительно высокая специфичность (недостаточно данных по когорте больных ВИЧ-инфекцией).

У больных ВИЧ-инфекцией сложность диагностики ЛТИ связана с тем, что чувствительность всех этих тестов снижается по мере прогрессирования иммунодефицита. Поэтому наличие отрицательного теста у ВИЧ-инфицированного больного не исключает наличие ЛТИ. Кроме того, наличие положительного теста не позволяет дифференцировать ЛТИ от активного туберкулеза.

Туберкулиновая чувствительность у больных с активным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции снижается по мере прогрессирования иммунодефицита, и у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 100 клеток/мкл частота регистрации положительной пробы Манту с 2 ТЕ не превышает 10%, а при количестве CD4-клеток более 500/мкл она сопоставима с группой боль-

ных без ВИЧ-инфекции (до 95%). Проведенные клинические исследования показали, что при высокой специфичности Диаскинтеста (до 100%), чувствительность этого диагностического метода так же снижается по мере уменьшения количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью реакции Манту. Тесты, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами периферической крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10 (Interferon-gamma release assays, IGRA), более чувствительны и специфичны, чем проба Манту в отношении диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, однако и в этом диагностическом тесте отмечается стойкая корреляция между уровнем секреции гамма-интерферона и количеством лимфоцитов CD4<sup>+</sup> лимфоцитов.

Важно начинать ХП туберкулеза при уверенном исключении активного заболевания. ВОЗ рекомендует выявление туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ, по обращаемости на основании скрининга четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела), который проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью.

Эксперты ВОЗ рекомендуют проведение ХП всем взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, не имеющим признаков активного туберкулеза, вне зависимости от исходного количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, результата реакции Манту и назначения антиретровирусной терапии, в т.ч. беременным женщинам и ранее получавшим лечение от туберкулеза. ВОЗ не рекомендует IGRA-тест для скрининга ЛЖВ с целью решения вопроса о назначении превентивной терапии. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), химиопрофилактика назначается ЛЖВ только при подтверждении латентного туберкулеза на основании реакции Манту или IGRA-тестов. В качестве химиопрофилактики туберкулеза ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний США рекомендуют использовать изониазид ежедневно из расчета 5 мг/кг веса (до 300 мг/день), по крайней мере, в течение 6 (ВОЗ) или 9 месяцев (CDC).

В России решение о назначении химиопрофилактики туберкулеза принимается на основании и по совокупности анамнестических, эпидемиологических, лабораторных данных и результатов туберкулиновой диагностики или диаскинтеста. Отбор пациентов для превентивного лечения туберкулеза проводит врач-фтизиатр территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Лечение проводится на базе этого центра. Режим ХП включает два

противотуберкулезных препарата: изониазид (5 мг/кг массы тела) + пиразинамид (25 мг/кг)/(этамбутол 25 мг/кг) в течение не менее 3 месяцев.

Российские показания для назначения ХП у больных ВИЧ-инфекцией:

- ранее перенесенный туберкулез, в том числе спонтанно излеченный;
- контакт с больным туберкулезом;
- впервые положительная проба Манту или Диаскин-тест (размер папулы 5мм и более) при постановке на учет или при динамическом наблюдении;
- нарастание инфильтрата на 6 мм и более в течение 1 года;
- гиперергическая реакция на пробу Манту или Диаскин-тест (папула 21 мм и более или папула любого размера с везикуло-некротической реакцией и/или явлениями лимфангита после обязательного углубленного обследования и исключения активного туберкулеза);
- количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 клеток/мкл;
- число лимфоцитов в клиническом анализе крови менее 1200 кл/мкл;
- наличие одного из СПИД-индикаторных заболеваний/состояний (перечень СПИД-индикаторных заболеваний/состояний утвержден приказом МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы Федерального государственного статистического наблюдения № 61»).

Пока пациент находится в очаге туберкулезной инфекции, превентивное лечение проводится в течение всего времени. При уровне CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 клеток/мкл химиопрофилактика проводится до тех пор, пока количество клеток не превысит 200 клеток/мкл. Вместе с тем ее продолжительность должна быть не менее трех месяцев. Дальнейшая тактика зависит от состояния пациента: при прогрессировании иммунодефицита прием препаратов продолжается, при повышении показателей иммунного статуса и исчезновении клинических проявлений иммунодефицита их прием прекращается.

Помимо традиционных режимов в клинической практике изучалась эффективность различных альтернативных схем применения противотуберкулезных препаратов для химиопрофилактики туберкулеза.

1. Применение рифапентина и изониазида в интермиттирующем режиме.

- Рифапентин 900 мг + изониазид 900 мг раз в неделю – 3 месяца.
- Рифапентин 600 мг + изониазид 900 мг два раза в неделю – 3 месяца.

Выявлено, что режимы не превосходят по эффективности и безопасности предложенный режим ВОЗ, состоящий из изониазида на протяжении 6 месяцев.

2. Рифампицин 600 мг + пиразинамид 1500 мг ежедневно – 2–3 месяца.

Отмечено, что эффективность RZ в сравнении с H (ВОЗ) оказалась сопоставима, однако уровень нежелательных явлений (НЯ) был выше.

3. Рифампицин 600 мг ежедневно – 3–4 месяца.

Замечено, что монопрофилактика рифампицином переносится хорошо, но данные по эффективности его применения пока ограничены.

4. Изониазид 300 мг в сутки – 36 месяцев и более.

Режим непрерывного приема изониазида был эффективнее, чем более краткосрочный курс, рекомендованный ВОЗ, однако сопровождался наибольшим числом серьезных НЯ.

Эффективность противотуберкулезной химиопрофилактики изониазидом у больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией была доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. В 2010 г. опубликован обзор «Лечение латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц», обобщающий результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (8 578 больных ВИЧ-инфекцией), посвященных этой проблеме. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие ХП ТБ (различные ее варианты) и получавшие плацебо.

Выявлено, что в группе пациентов, получавших ХП, достоверно реже наблюдали развитие активного туберкулеза (ОР 0,68 95% ДИ 0,54–0,85). Не удалось доказать, что ХП ТБ уменьшает смертность у больных ВИЧ-инфекцией. Эффективность была одинакова для всех режимов ХП. Однако ХП монотерапией изониазидом была сопряжена с меньшим количеством нежелательных явлений (прежде всего гепатотоксических) по сравнению с множественной лекарственной схемой. Таким образом, доказано, что лечение латентной туберкулезной инфекции снижает риск развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, а выбор режима зависит от доступности, стоимости и региональной лекарственной устойчивости.

Результаты длительного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, получавшими ХП изониазидом, показали, что в регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (РФ входит в число таких регионов) «защитное» действие химиопрофилактики у ВИЧ-инфицированных лиц оказывается кратковременным (1,5–2 года).

Опыт применения ХП у больных ВИЧ-инфекцией в РФ уже накоплен во многих регионах.

Результаты проведения ХП у 11 710 больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в Свердловской области показывают, что после внедрения в практику ХП вероятность заболеваемости туберкулезом с 2005 по 2008 г. уменьшилась в 2,91 раз (ОШ 95% ДИ 2,4–3,54), а летального исхода в 8,04 раза (ОШ 95% ДИ 4,5–14,3). Химиопрофилактика в регионе включала назначение в течение трех месяцев двух препаратов: изониазида и этамбутола/пиразинамида, а затем в течение еще трех месяцев монотерапия изониазидом.

Основная проблема, связанная с проведением ХП у больных ВИЧ-инфекцией, заключается в том, что завершают рекомендованный курс лечения не более 45% пациентов.

Многие аспекты специфической химиопрофилактики у пациентов с ВИЧ-инфекцией требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Неизвестно, какой режим ХП рекомендовать для пациентов, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ. Исследований, посвященных этой проблеме, нет, а мнения экспертов различны.

Какова должна быть ХП в регионе с высоким бременем МЛУ?

Эксперты ВОЗ не рекомендуют использовать препараты резерва для проведения ХП. Также неизвестно, какова эффективность ХП изониазидом в регионах с высоким бременем МЛУ-ТБ, так как большинство исследований по изучению эффективности монопрофилактики изониазидом выполнены в регионах с невысоким уровнем распространенности МЛУ МБТ.

Какова должна быть оптимальная длительность ХП?

И целесообразно ли назначать ХП ТБ больным ВИЧ-инфекцией при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов более 500 клеток/мкл?

Идеальная модель мероприятий по профилактике ТБ у больных ВИЧ-инфекцией сводится к уменьшению «бациллярного ядра» в обществе, в результате чего значительно сокращается количество людей, инфицированных МБТ, в том числе и ЛЖВ. Также значительно уменьшается вероятность свежего заражения людей,

уже инфицированных МБТ, а для больных ВИЧ-инфекцией при выраженной иммуносупрессии роль «суперинфекции» является приоритетной в развитии туберкулеза. Вторым важным аспектом снижения заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных является своевременное назначение АРВТ. При этом, несмотря на наличие ВИЧ-положительного статуса, пациент опять становится иммунокомпетентным, а вероятность развития туберкулеза у таких людей не превышает общепопуляционную.

### **Заключительная часть (10 минут)**

Резюмируются данные различных исследований по эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией.

Раннее назначение АРВТ больным ВИЧ-инфекцией (до развития вторичных заболеваний) значительно снижает риск развития туберкулеза у ЛЖВ.

Опыт применения профилактики туберкулеза противотуберкулезными препаратами снижает вероятность заболевания активным туберкулезом.

В настоящее время не разработаны и не изучены режимы ХП для регионов с высоким бременем МЛУ.

Нет единого мнения о режиме ХП для ЛЖВ из известного МЛУ-ТБ очага.

### **Литература**

1. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.–2011.– № 3, Приложение,– 43 с.
3. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. / под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М. 2012. – 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. С. 377–394.
4. Akolo C., Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. // Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD000171.
5. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012. – 44 с.

6. Калинин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией/ автореф. дис. канд. мед. наук.— М., 2010— 29с.
7. Эйсмонт Н.В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции / Уральский Медицинский Журнал. — 2011.— № 14. С.40—46.
8. Gao X.F. et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Oct;10(10):1080—90.
9. Lawn S.D., Kranzer K., Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clinics in Chest Medicine.* 2009, 30(4): 685—699.
10. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infection. // *Eur. Respir. J.* — 2010. — V. 35. — № 35. — P. 619—626.
11. Leung C.C., Rieder H.L., Lange C, Yew W.W. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J.* 2011 Mar;37(3):690—711.
12. Li J., Munsiff S.S., Tarantino T., Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City *Int J Infect Dis.* 2010 Apr;14(4):e292—7.
13. Neil A. Martinson et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med* 2011;365:11—20.
14. Sotgiu G. Diagnosis and treatment of latent tubercular infections *G Ital Med Lav Ergon.* 2010 Jul-Sep;32(3):264—8.
15. Szakacs T.A. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa *BMC Infect Dis.* 2006 Jun 13;6:97.
16. Samandari T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 May 7;377(9777):1588—98. Epub 2011 Apr 12.
17. Van Rie A., Westreich D., Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* —2011. — № 56(4). — P.349—355.
18. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. WHO 2011, p.6—7, 39 pp.

19. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. Том № IV. Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, М., 2007. – 293 с. Раздел 1.4.2. Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – С. 154–155.
20. Приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы Федерального государственного статистического наблюдения № 61».

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 2. Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 2.1. «Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза»**

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- структура лабораторной сети;
- выявление микобактерий;
- видовая идентификация микобактерий;
- определение лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза и микобактериозов.

Цель – совершенствование теоретических знаний в области лабораторной диагностики туберкулеза с использованием классических микробиологических методов и инновационных технологий.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при изучении модуля 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом» и самостоятельной подготовки темы 2.1. «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Во введении рекомендуется отметить важность микробиологической диагностики в современных условиях и необходимость соблюдения четкого алгоритма микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции.

Микробиологические исследования имеют чрезвычайно важное значение в системе выявления больных туберкулезом и являются одним из основных критериев верификации диагноза «Туберкулез» (ТБ).

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в РФ особенно остро стоит проблема быстрой и качественной диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза.

В связи с вышеизложенным, вопрос совершенствования алгоритма микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции становится особенно актуальным.

К сожалению, в действующем в настоящее время Приказе № 109 отсутствует четкая рациональная схема обследования пациентов для выявления, диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза микробиологическими методами исследования. В разных разделах Приказа приведены различающиеся между собой, неоднозначные рекомендации, определяющие частоту обследования пациентов. На практике, в большинстве случаев с целью вы-

явления туберкулезной инфекции проводится большое количество нецелесообразных, малоинформативных и низкорезультативных лабораторных исследований, а также имеет место дублирование анализов.

Разработка рациональной схемы обследования пациентов, проходящих лечение от туберкулеза, позволяет не только сократить число выполняемых микробиологических исследований и снизить нагрузку БЛ, исключив анализы, не дающие никакой дополнительной информации лечащему врачу, но и улучшить эффективность лечения больных.

В настоящее время в лабораторной практике все более широкое применение находят молекулярно-генетические методы исследования, которые, несомненно, должны быть включены в современные стандартные схемы диагностических исследований, поскольку основным достоинством всех молекулярно-генетических методов тестирования является быстрота получения результатов и оперативное выявление больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

### **Основная часть (160 минут)**

#### **СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ СЕТИ**

Специфичность технических процедур, лабораторного управления и администрирования, а также обеспечение качества лабораторных исследований нуждается в различных уровнях лабораторных тестов, с четко прописанным протоколом работы с образцами. Структура и функции бактериологических лабораторий (БЛ) противотуберкулезных учреждений (ПТУ) четко прописаны в Приказе МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. Кроме того, для улучшения диагностики туберкулеза крайне важно задействовать клинические лаборатории общей лечебной сети (КДЛ ОЛС).

Все лаборатории (вне зависимости от их ведомственной подчиненности), участвующие в выявлении, диагностике и контроле химиотерапии туберкулеза микробиологическими методами, связаны единой лабораторной сетью, которая организована по территориальному принципу и подразделяется на уровни в зависимости от выполняемых лабораториями функций.

В целом можно выделить следующие ступени лабораторий, вовлеченных в проведение противотуберкулезных мероприятий, различающиеся по сложности проводимых исследований.

1. Клинико-диагностические лаборатории учреждений первичной медико-санитарной помощи (КДЛ ОЛС).

Основные функции – проведение микроскопических исследований нативных мазков мокроты, выдача результатов исследования.

2. Бактериологические лаборатории при учреждениях противотуберкулезной службы (районные, городские диспансеры, противотуберкулезные больницы) или при учреждениях первичной медико-санитарной помощи (при стационарах, имеющих противотуберкулезные отделения или койки).

Основные функции – микроскопическое исследование мазков, посев, предварительная первичная дифференциация выросших культур (как минимум – по скорости роста, морфологии выросших колоний и микроскопическому исследованию мазка с культуры методом Циля-Нильсена) и, соответственно, выдача ответов в клинику после проведения предварительной идентификации выделенных штаммов, как относящихся к комплексу микобактерий туберкулеза. Отправка выделенных культур в лаборатории более высокого уровня для видовой идентификации и определения их лекарственной чувствительности.

3. Региональные бактериологические лаборатории при областных, краевых или республиканских ПТД.

Основные функции: микроскопическое исследование мазков, посев, первичная идентификация выделенных культур (как минимум – идентификация штаммов, как относящихся к комплексу МБТ), определение ЛЧ МБТ (как минимум – к основным ПТП, как максимум – к основным и резервным ПТП). Проведение молекулярных тестов для выявления МБТ, установления видовой принадлежности и определения лекарственной чувствительности. Отправка культур в лаборатории более высокого уровня в случае необходимости проведения дополнительных исследований (например, к некоторым препаратам резервного ряда, для видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий (НТМ) и определения их лекарственной чувствительности).

4. Межрегиональные бактериологические лаборатории Федеральных НИИ туберкулеза/фтизиопульмонологии, курирующие микробиологические исследования для диагностики ТБ в Федеральных округах.

Указанные лаборатории выполняют полный спектр микробиологических и молекулярно-генетических исследований (как для микобактерий туберкулеза (МБТ), так и для нетуберкулезных микобактерий (НТМ)), а также проводят научно-практические исследования, оказывают организационно-методическую и информационную помощь курируемым региональным лабораториям.

## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МЕТОДИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. выявление возбудителя;
2. дифференциация МБТ от НТМ;
3. определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя.

### **Выявление микобактерий**

Для выявления в клиническом материале микобактерий могут быть использованы как классические микробиологические методы, основанные на фенотипических особенностях возбудителя (особенности строения клеточной стенки, ростовые характеристики), так и молекулярно-генетические методы, позволяющие выявлять возбудитель по наличию в структуре ДНК видоспецифических последовательностей.

### **Микробиологические методы**

#### *Микроскопия*

Микобактерии отличаются от других микроорганизмов сложной, содержащей липиды клеточной стенкой, которая удерживает биохимические красители, несмотря на обесцвечивание содержащими кислоту реагентами (так называемая «кислотоустойчивость»). Микроскопия по Цилю-Нильсену, проводимая непосредственно из образцов мокроты, доступна для лабораторий всех уровней. Метод окраски по Цилю-Нильсену является наиболее распространенным методом для выявления кислотоустойчивых микобактерий.

#### *Люминесцентная микроскопия*

Метод основан на наблюдении микроскопических объектов с использованием их способности к свечению. Традиционная люминесцентная микроскопия обычно использует кварцево-галогенную лампу или ртутную лампу высокого давления в качестве источника света. Традиционная флуоресцентная микроскопия в среднем на 10% чувствительнее, чем микроскопия по Цилю-Нильсену, но требует значительной технической компетенции. Капиталовложения и расходы также значительно выше. Поэтому применение люминесцентной микроскопии рекомендовано в лабораториях, выполняющих ежедневно большое число исследо-

ваний (порядка 30 и более). Светодиодная (LED) люминесцентная микроскопия LED технология позволяет сделать люминесцентную микроскопию более дешевым анализом за счет использования более дешевого источника света. LED микроскопы или дополнения используют меньше электрической энергии, способны работать на аккумуляторных батареях.

### **Культуральные методы**

Культивирование микобактерий и идентификация *M. tuberculosis* обеспечивает точную диагностику туберкулеза, значительно увеличивая число случаев выявления (обычно 30–50%). Культивирование обеспечивает получение изолятов, необходимых для традиционного определения лекарственной чувствительности.

В России культуральные исследования диагностического материала традиционно осуществляются на плотных яичных средах. В результате многочисленных сравнительных испытаний установлено, что для культуральной диагностики туберкулеза следует использовать как минимум две разные по составу питательные среды. Наиболее широкое распространение получил набор из 2 яичных сред – Левенштейна-Йенсена и Финна-II.

#### ***Культивирование на жидких средах***

Культивирование на жидких средах повышает выявляемость на 10% по сравнению с плотными средами. Во всем мире, а в последнее 10-летие и в ряде крупных лабораторий РФ, широко используются системы автоматической детекции роста микобактерий ВАСТЕС MGIT 960, которые позволяют ускорить получение результата по сравнению с посевом на плотные питательные среды на дни и даже на недели.

#### ***Молекулярно-генетические методы***

В настоящее время в РФ зарегистрировано большое количество тест-систем на выявление ДНК МБТ методом ПЦР, отличающихся способом детекции результатов. Предпочтительными являются тест-системы с детекцией результата в режиме реального времени. Получение положительного результата методом ПЦР позволяет в течение 1–2 дней установить наличие МБТ в диагностическом материале.

## Видовая идентификация

Положительные культуры подвергаются идентификации для дифференциации МБТ от НТМ. НТМ более часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов, и их распространение варьируется в разных странах. Лечение НТМ полностью отличается от лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Лаборатории, проводящие определение лекарственной чувствительности, должны, как минимум, дифференцировать МБТ от других НТМ. Дополнительная идентификация до вида является обязательной только для межрегиональных баклабораторий.

Подтверждение обычно проводится по особенностям роста культуры и биохимическими тестами, а также молекулярными методами. Идентификация по культуральным свойствам применяется при посеве на плотные питательные среды. При соблюдении рекомендованной еженедельной частоты просмотров регистрация роста кислотоустойчивых микобактерий в течение 7–10 дней культивирования на плотных питательных средах может свидетельствовать либо о выделении быстрорастущих НТМ (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*), либо о массивном обсеменении материала *M. tuberculosis*. Перед выдачей ответа такие культуры должны подвергнуться первичной идентификации.

Появление роста кислотоустойчивых микобактерий после 3–4 недель культивирования свидетельствует о выделении *M. tuberculosis*, а также других медленно растущих микобактерий, которые могут относиться к потенциально патогенным нетуберкулезным микобактериям или к безвредным кислотоустойчивым сапрофитам. В данном случае можно прибегнуть к дифференциации по пигментообразованию колоний: цветные колонии визуализируются при росте скотохромогенных НТМ, таких как *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*, а при экспозиции на свету – у фотохромогенных НТМ – *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*. Наибольшую сложность представляет дифференциация МБТ от нехромогенных медленно растущих НТМ (*M. avium complex* (MAC), *M. xenopi*, *M. malmoense*), которые неотличимы друг от друга по морфологии колоний.

Несмотря на то, что предварительное заключение о выделении микобактерий туберкулеза может быть сделано опытным бактериологом на основании вышеперечисленных характерных признаков, подтверждение принадлежности выделенной культуры микобактерий к комплексу *M. tuberculosis* на основании специальных лабораторных тестов является обязательным.

### **Идентификация культур, выросших в системе ВАСТЕС MGIT 960**

При получении положительного роста культуры на жидких питательных средах необходимо исключить контаминацию посторонней микрофлорой. Обязательным является проведение микроскопических исследований с использованием окрасок, специфических для кислотоустойчивых микроорганизмов (см. выше). Если КУМ в мазке не выявляются, то можно сделать вывод о контаминации. Также для подтверждения контаминации проводят посев культур на чашки Петри с кровавым агаром. Наличие роста культуры через 24 часа инкубации при +36°С свидетельствует о контаминации материала посторонней микрофлорой.

В случае наличия в мазке КУМ и отсутствия роста на кровавом агаре проводятся дополнительные биохимические или молекулярно-генетические тесты на видовую идентификацию.

#### **Молекулярные методы**

Молекулярные методы дифференциации МБТ от НТМ основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме или белковом спектре возбудителя. Ряд методов направлен только на то, чтобы дифференцировать МБТ от НТМ (рекомендован для региональных баклабораторий), ряд – пригоден для точной видовой идентификации возбудителя (рекомендован для межрегиональных баклабораторий). К методам, дифференцирующим МБТ от НТМ, относятся ПЦР IS6110, выявляющая вставочную последовательность, присутствующую только у микобактерий туберкулезного комплекса. Особенно удобен для точной идентификации МБТ быстрый иммунохроматографический метод (ID-test), который отличается простотой выполнения и обеспечивает идентификацию за 15 минут.

Методики, обеспечивающие точную видовую идентификацию НТМ, более трудоемкие, требуют высокой квалификации персонала и больших материальных затрат, поэтому могут быть рекомендованы только для бактериологических лабораторий высоких уровней. К ним относится ДНК-стриповая технология (Hain Lifescience: GenoType® Mycobacterium методом можно исследовать культуры с плотной и жидкой питательной средой и получить результат в течение 1–2 дней.

Также идентификация микобактерий до вида может проводиться с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии, позволяющей получить белковые спектры, которые являются уникальными для каждого вида микобактерий.

### **Определение лекарственной чувствительности возбудителя**

Определение устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам имеет важное значение для выбора правильной тактики химиотерапии больных, контроля за эффективностью лечения, определения прогноза заболевания и проведения эпидемиологического мониторинга лекарственной устойчивости микобактерий в пределах отдельной территории, страны и мирового сообщества.

Существует довольно много различных методов определения лекарственной устойчивости:

- фенотипические методы включают в себя культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (наличие роста культуры указывает на лекарственную устойчивость, а ингибирование роста указывает на лекарственную чувствительность);
- генотипические методы позволяют выявлять специфические мутации, связанные с резистентностью к определенным препаратам.

### ***Определение лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда***

Наиболее точно лекарственная чувствительность определяется для рифампицина и изониазида, а менее надежно и воспроизводимо для стрептомицина, этамбутола и пипразинамида.

Определение лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда является первоочередной задачей и рекомендуется к применению, начиная с лабораторий районных и городских противотуберкулезных учреждений. Устойчивость к рифампицину является надежным индикатором, связанным с МЛУ-ТБ.

**Определение лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда** проводится на плотных питательных средах и результат можно получить в течение 21 дня. Для ускорения получения результата (до 9–12 дней) возможно применение нитратредуктазного теста, который основан на способности МБТ восстанавливать нитраты в нитриты, которые детектируются реактивом Грисса. Данный метод является некоммерческим и, хотя и является менее дорогостоящим, чем коммерческие системы, при его использовании возможно получение ошибочных результатов вследствие отсутствия стандартизации и наличия местных вариантов методологии. Выполнение этого метода очень сильно зависит от человеческого фактора и надлежащей лабораторной практики, правильного выполнения микробиологических технических приемов и обеспечения контроля качества.

Поэтому, при наличии достаточного материального обеспечения, для ускорения получения результатов лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда, желателен использование автоматизированной системы роста ВАСТЕС MGIT 960, которая позволяет получить результат в те же сроки, что и применение нитратредуктазного теста, но отличается наличием строгих лабораторных протоколов, стандартного порядка проведения операций и механизмов внутреннего контроля качества.

Основным достоинством всех молекулярно-генетических методов тестирования ЛУ МБТ является быстрота получения результатов и оперативное выявление больных МЛУ-туберкулезом, так как все указанные тест-системы позволяют выявить ЛУ к рифампицину, который является надежным маркером МЛУ. Применение молекулярно-генетических тест-систем позволяет проводить определение лекарственной чувствительности МБТ непосредственно из диагностического материала. В этом случае получение результата о наличии у больного МЛУ-ТБ возможно через 1–2 дня после поступления материала.

Однако применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимость проведения традиционных культуральных методов. Часто в диагностическом материале оказывается недостаточное для детекции количество МБТ. Определить устойчивость к изониазиду и рифампицину позволяют как отечественные тест-системы «ТБ-Биочип» (ООО «Биочип», Россия), в основе которой лежит технология биологических микрочипов, набор реагентов для проведения ПЦР в режиме реального времени (ЗАО «Синтол»), так и зарубежные, такие как набор GenoType® MTBDRplus (HAIN Lifescience, Германия), представляющий собой ДНК-стриповую технологию, основанную на множественной обратной гибридизации, также позволяет определять ЛУ МБТ к рифампицину и изониазиду.

Отдельно стоит упомянуть тест, выполняемый с помощью набора реагентов Xpert MTB/RIF на анализаторе GeneXpert. Использование этой системы позволяет непосредственно из нативной мокроты в очень короткие сроки одновременно выявить МБТ и определить лекарственную чувствительность МБТ к рифампицину.

#### ***Определение лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда***

В РФ традиционно применяется определение лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена. Получение результата чувстви-

тельности на плотных средах может быть ускорено с применением нитратредуктазного теста с использованием реактива Грисса.

В мире в качестве современного золотого стандарта рекомендованы автоматизированные системы с использованием жидких питательных сред. Система VASTEC MGIT 960 может быть использована для определения чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам 2-го ряда, таких как амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид, офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, рифабутин, линезолид.

Из молекулярных методов для определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда можно упомянуть отечественную тест-систему «ТБ-Биочип-2» (ООО «Биочип»), позволяющую определять на микрочипе чувствительность к офлоксацину, и «GenoType® MTBDRsl» (HAIN Lifescience, Германия), основанную на технологии ДНК-стрипов и позволяющую определять устойчивость к фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам.

Результаты определения лекарственной чувствительности к аминогликозидам, полипептидам и фторхинолонам имеют относительно высокую достоверность и воспроизводимость, что позволяет обеспечивать качественную диагностику ШЛУ-ТБ.

#### ***Определение лекарственной чувствительности НТМ***

В настоящее время существует одна коммерческая тест-система (Magellan Biosciences), позволяющая определять чувствительность НТМ. Метод основан на культивировании выделенной культуры микобактерий в 96-луночном планшете на жидких питательных средах, содержащих разные концентрации противотуберкулезных препаратов. Определение лекарственной чувствительности НТМ приводится в бактериологических лабораториях с соответствующей материально-технической базой и высококвалифицированным персоналом.

### **АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ**

Широкое распространение туберкулеза, в том числе и с лекарственной устойчивостью диктует использование общих диагностических алгоритмов, учитывающих оснащенность и возможности бактериологических лабораторий. Основной задачей лабораторий является диагностика туберкулеза и мониторинг абациллирования у больных в процессе лечения.

Повышение эффективности лечения туберкулеза основано на ускорении постановки диагноза и своевременном назначении адекватных схем химиотерапии, поэтому основное значение при составлении алгоритмов лабораторной диагностики уделяется сокращению сроков выявления возбудителя, видовой идентифика-

ции и определения лекарственной чувствительности микобактерий. При этом важна слаженная работа лабораторий всех ступеней, начиная от лабораторий ОЛС.

При первичной постановке диагноза с целью выявления больных туберкулезом может быть рекомендован следующий алгоритм исследований.

Все лица, выделяющие мокроту при кашле более трех недель, должны быть трехкратно обследованы методом микроскопии по Цилю-Нильсену в учреждениях ПМСП по месту жительства. В целях экономии ресурсов, КДЛ, имеющие высокое качество диагностики методом микроскопии и участвующие в мероприятиях по регулярной внешней оценке качества исследований, могут ограничиться микроскопическим исследованием только двух порций диагностического материала. В случае обнаружения КУМ в первой порции мокроты, второе и третье исследование в КДЛ ОЛС рекомендуется не выполнять (с целью исключить последующее дублирование анализов), а немедленно направить больного в ПТУ для проведения комплексного микробиологического исследования.

При положительном результате микроскопии, полученном в КДЛ ОЛС, и наличии характерных изменений на рентгенограмме, а также при положительном результате микроскопии без характерных изменений в рентгенограмме, и при отрицательном результате микроскопии по Цилю-Нильсену, но наличии характерных изменений в рентгенограмме, пациент сдает три образца мокроты для комплексного микробиологического исследования в ПТУ. В этом случае (при проведении амбулаторного диагностического обследования либо при поступлении больного в стационар) до начала лечения больному назначается трехкратное микробиологическое исследование, включающее микроскопическое исследование мазка и посев на две плотные питательные среды Л-Й и Ф-П. Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала.

В случае если лаборатория оснащена автоматизированной системой ВАСТЕС MGIT 960, для одного из трех образцов рекомендуется провести посев из осадка материала на 1 пробирку с жидкой питательной средой и параллельно – на 1 пробирку с плотной питательной средой.

В случае выделения культуры МТБ (на жидких или плотных средах), баклаборатории, не выполняющие постановку тестов на ЛЧ МБТ, осуществляют передачу культур в лаборатории более высокого уровня для первичной идентификации и определения лекарственной чувствительности.

Для ускорения результатов диагностики рекомендуется параллельно использовать молекулярно-генетические методы исследования. Наряду с традиционными методами микроскопического и культурального исследования осадок одной из порций материала параллельно направляют на ПЦР (предпочтительно использовать метод ПЦР в режиме реального времени) для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза. Если первый результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным, рекомендуется повторить исследование из осадка второго образца мокроты.

В случае получения положительного результата на ДНК МБТ выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к ряду ПТП первого ряда одним из молекулярно-генетических методов, а в случае наличия устойчивости к рифампицину и изониазиду — используются тест-системы для определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда.

Для быстрой диагностики МЛУ-туберкулеза рекомендуется использовать тест, выполняемый непосредственно из нативной мокроты с помощью набора реагентов Хpert MTB/RIF на анализаторе GeneXpert (позволяет в очень короткие сроки выявить наличие в мокроте микобактерий туберкулеза и определить их устойчивость к рифампицину).

Лаборатории, не приспособленные для постановки лекарственной чувствительности к ПТП второго ряда, должны, дождавшись роста культур из клинических образцов с МЛУ МБТ, передать культуры в лаборатории более высокого уровня.

В случае недостаточного содержания клеток МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности прямого определения устойчивости МБТ молекулярно-генетическими методами рекомендуется повторить определение лекарственной чувствительности при выделении культуры.

Идентификация культуры проводится в зависимости от возможностей лаборатории. При проведении диагностики исключительно на плотных питательных средах необходимым является учет культуральных особенностей, наличие КУМ в мазке и проведение биохимических тестов. Для упрощения идентификации вместо биохимических тестов можно воспользоваться иммунохроматографическим методом (ID-тест), а при наличии ПЦР-лаборатории — проведением ПЦР на IS6110. При наличии двух этих методов предпочтение должно отдаваться иммунохроматографическому тесту ввиду крайне низкой трудоемкости проведения анализа и скорости получения результата. В случае положительного мазка на КУМ и

отрицательных результатов биохимических или молекулярных тестов на наличие МБТ, культура отправляется в лабораторию более высокого уровня (межрегиональную) с целью дальнейшей идентификации и определения лекарственной чувствительности.

При получении культуры на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 помимо выше перечисленных способов идентификации необходимо определение наличия контаминации культуры посторонней микрофлорой посевом на чашку Петри с кровавым агаром.

В случае подтверждения роста МБТ, проводится определение лекарственной чувствительности к ПТП первого ряда на плотных питательных средах или на ВАСТЕС MGIT 960, в зависимости от оснащённости лаборатории. Если позволяет квалификация персонала, для ускорения получения результата лекарственной чувствительности на плотных питательных средах применяют нитрат-редуктазную реакцию с реактивом Грисса.

Если в лаборатории существуют возможности для постановки лекарственной устойчивости молекулярно-генетическими методами, то к моменту получения культуры на жидких или плотных питательных средах уже должен быть получен результат определения устойчивости, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду прямым методом. В случае выявления чувствительности к этим препаратам проводится определение лекарственной чувствительности культуральным методом к другим ПТП первого ряда.

Если при постановке прямым молекулярно-генетическим методом была получена устойчивость к рифампицину и изониазиду, проводится культуральное определение лекарственной чувствительности к остальным ПТП первого ряда, а также, не дожидаясь результатов определения чувствительности к ПТП первого ряда, к препаратам второго ряда (в случае, если предварительно молекулярно-генетическими методами был получен результат устойчивости к офлоксацину (на биочипах) или к фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам (ДНК-стрипы), определение лекарственной чувствительности традиционными методами к этим препаратам не проводится).

Если в диагностическом материале было недостаточно МБТ для определения лекарственной чувствительности молекулярными методами, в этом случае кроме постановки ЛЧ к ПТП первого ряда культуральными методами, для ускорения получения результата проводят определение ЛЧ молекулярными методами. При обнаружении молекулярными тестами устойчивости к рифампицину и изониазиду, не дожидаясь результатов культурального исследова-

ния к ЛЧ к ПТП первого ряда, проводится культуральное определение ЛЧ к ПТП второго ряда.

Определение ЛЧ к ПТП второго ряда осуществляется в случае наличия устойчивости к ПТП первого ряда и может проводиться в приспособленных для этого региональных баклабораториях, а также в межрегиональных лабораториях. Тестирование ЛЧ к максимальному спектру ПТП второго ряда проводится на плотных питательных средах методом абсолютных концентраций (для ускорения получения результата возможно применение нитратредуктазного метода с использованием реактива Грисса) или в системе ВАСТЕС MGIT 960.

Культуры, признанные не относящимися к микобактериям туберкулезного комплекса, направленные в баклаборатории межрегионального уровня для дальнейшей идентификации, исследуются для установления видовой принадлежности на ДНК-стрипах или методом масс-спектрометрии. После видовой идентификации становится понятна принадлежность НТМ к группе быстрорастущих или медленно растущих и проводится определение лекарственной чувствительности с использованием тест-системы Magellan Biosciences, со спектром препаратов, специфичных для данной группы НТМ.

Для контроля химиотерапии в конце второго месяца лечения проводится двукратное, с интервалом в неделю, микробиологическое исследование, включающее в себя микроскопию мазка и посев из осадка одной порции материала. При положительном результате микроскопии аналогичное обследование повторяется еще через месяц (конец третьего месяца). Затем микроскопические (двукратно, с промежутком в неделю) и культуральные (однократно) исследования повторяются также в конце третьего (четвертого, в случае продления интенсивной фазы лечения) и пятого месяцев фазы долечивания, а также в конце курса химиотерапии. Для больных с ЛУ МБТ микробиологическое исследование рекомендуется проводить также на 7, 9, 12 месяце лечения.

Таким образом, после 5 месяцев лечения дальнейшие микробиологические исследования (двукратная микроскопия и однократный посев) проводят по показаниям (по завершении лечения, при переводе в другую группу диспансерного наблюдения, при наличии ЛУ МБТ и др.). При необходимости (по показаниям) микробиологические исследования в фазе продолжения лечения могут дополнительно назначаться ежемесячно однократно.

В случае необходимости, при положительном анализе мазка мокроты микробиологическое исследование может назначаться ежемесячно (двукратно или однократно) в течение всего периода лече-

ния (как в интенсивной фазе, так и в фазе продолжения лечения) до прекращения бактериовыделения. В этом случае параллельные двукратные или однократные исследования методом посева могут быть проведены в конце второго, а затем четвертого (либо пятого) месяцев лечения и по окончании курса химиотерапии.

В том случае, если мазок был отрицательным до начала лечения, то повторение микроскопического исследования проводится двукратно после окончания фазы интенсивной терапии, а затем на 5 месяце лечения и по окончании курса химиотерапии. Исследование методом посева (двукратно или однократно) проводится после окончания фазы интенсивной терапии и по окончании курса лечения. Через год после начала лечения еще раз повторяется микроскопическое исследование и посев на МБТ.

В случае положительного результата микроскопии и выделении культуры в конце первой фазы химиотерапии, в случае выявления ЛУ культуры, выделенной от больного до начала лечения, а также в случае выявления возникшей в процессе химиотерапии ЛУ, лекарственная чувствительность определяется каждые два — три месяца в течение всего периода химиотерапии. При необходимости посев и исследование ЛЧ МБТ могут быть проведены также и в конце первого месяца лечения, а уже затем — по окончании интенсивной фазы лечения. Если в дальнейшем бактериовыделение сохраняется, то такому больному определяют ЛЧ МБТ на 5 месяце лечения и в дальнейшем — по показаниям.

При наличии признаков неэффективной химиотерапии у больного и сохранении бактериовыделения по окончании интенсивной фазы химиотерапии, рекомендуется провести повторные культуральные исследования на ВАСТЕС MGIT 960 с тестированием ЛЧ ко всем доступным ПТП. Для своевременной коррекции химиотерапии в случае формирования приобретенной лекарственной устойчивости могут быть использованы молекулярно-генетические методы быстрого определения ЛУ МБТ.

При плановом обследовании хронических больных туберкулезом рекомендуется проводить однократный анализ методом посева. Исследование ЛЧ культуры при плановом обследовании хронических больных следует проводить не чаще, чем раз в год (любыми методами, имеющимися в лаборатории).

Рекомендуется прекратить практику обследования нетранспортабельных больных без симптомов, характерных для туберкулеза органов дыхания, и практику «дообследования» пациентов с подозрением на туберкулез методом однократного посева мокроты. Однократные культуральные исследования, проводимые с

целью выявления ТБ, не дают достоверного ответа и приводят к чрезмерной перегрузке лабораторий.

Для нетранспортабельных больных целесообразно заменить обследование методом посева на трехкратное микроскопическое исследование мокроты в лабораториях ОЛС. При обследовании больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями с целью диагностики, наряду с цитологическим исследованием мокроты, следует выполнять трехкратное исследование мокроты методом Циля-Нильсена. В случае подозрения диагноза «Туберкулез», необходимо проводить полноценное обследование пациента в противотуберкулезных учреждениях.

Микроскопические и культуральные исследования такого диагностического материала, как моча, кровь и прочее должны проводиться в случае хронических заболеваний длительного течения, не поддающихся лечению обычными лекарственными средствами. Это достаточно редкие случаи, и решение о таком обследовании должен принимать районный фтизиатр или фтизиатр-консультант из ОПТД.

#### **Заключительная часть (10 минут)**

Описывая существующие современные лабораторные методы, направленные на диагностику туберкулеза, необходимо подчеркнуть, что эти технологии не являются взаимоисключающими. Например, молекулярно-генетические методы определения лекарственной чувствительности не всегда подходят для прямого применения, т.к. в клиническом образце может содержаться недостаточное количество микобактерий, что делает необходимым применение традиционных культуральных исследований, с возможностью постановки непрямого метода определения лекарственной чувствительности молекулярными методами. Кроме того, спектр препаратов, чувствительность к которым может определяться молекулярными методами, на сегодняшний момент недостаточен. Метод микроскопии, обладающий крайне низкой чувствительностью, сохраняет свою актуальность, т.к. позволяет выявлять наиболее эпидемически значимых пациентов с массивным бактериовыделением.

В настоящее время в качестве мировых стандартов рассматривается культивирование МБТ в автоматизированной системе на жидких питательных средах и ДНК-стриповая технология, применяемые для идентификации и определения лекарственной устойчивости. Однако это не исключает имеющиеся в наличии традиционные методы культивирования на плотных питательных средах

и методы определения лекарственной чувствительности. Кроме того, в условиях ограниченного финансирования все еще сохраняют актуальность некоммерческие ускоренные методы определения лекарственной чувствительности, такие, как нитратредуктазный тест.

С другой стороны, непрерывное развитие технологий в области диагностики туберкулеза неизбежно приведет к появлению новых методов, позволяющих с минимальными трудозатратами и в кратчайшие сроки проводить выявление, идентификацию и определение лекарственной чувствительности возбудителя.

Поэтому предложенный здесь алгоритм проведения лабораторных исследований будет непрерывно совершенствоваться за счет внедрения новых технологий сначала на уровне референс-лабораторий, а в случае подтверждения высокой эффективности методики, и в лабораториях более низких уровней.

На данном этапе указанная стратегия обследования пациентов позволяет сократить число выполняемых микробиологических исследований и снизить нагрузку БЛ, исключив анализы, не дающие никакой дополнительной информации лечащему врачу.

Широкое внедрение методов, направленных на ускоренное выявление возбудителя и определение лекарственной чувствительности микобактерий, позволяет при поступлении больного в стационар в более короткие сроки детектировать лекарственную устойчивость микобактерий, выявлять нетуберкулезные микобактерии и назначать адекватный режим химиотерапии в интенсивную фазу лечения, что приводит к сокращению сроков абациллирования, повышению эффективности лечения и предотвращению распространения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий.

## Литература

1. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. — М.: Медицина, 2002 г. — 678 с.
2. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. — М.: МНПЦБТ. — 2008. — 256 с.
3. Национальное руководство ФТИЗИАТРИЯ /под общей редакцией М.И. Перельмана. —М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 506 с.
4. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
5. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). — Туберкулез и болезни легких. — 11. — 2011. — С. 58–67.

6. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции //Методическое пособие для врачей № УМО-17-28/248 от 12.07.2011 – М. – 2011. – 52 с.
7. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
8. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
9. New Laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. WHO, Stop TB Partnership, 2008.
10. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF system. Policy statement. WHO/HTM/TB/2011.4/
11. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и соавт. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. – Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2009; 3: 10–14. (эл. версия).
12. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II // Колл. авторов. Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. – М.:Издательство БИНОМ, 2010. – 1152 с.
13. Balabanova Y., Drobniowski F., Nikolayevskyy V. et al. An Integrated Approach to Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance Using Liquid Culture and Molecular Methods in Russia. – PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. 7129. (эл. версия)
14. Brossier F., Veziris N., Aubry A., Jarlier V., Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex isolates. – J. Clin. Microbiol, 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1683-9.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 3. Противотуберкулезные препараты**

### **Тема 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда»**

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- классификация противотуберкулезных препаратов;
- фармакодинамика, фармакокинетика, показания, противопоказания, дозы, способ применения и побочные реакции используемых противотуберкулезных препаратов.

#### **Вводная часть (20 минут)**

Во введении рекомендуется рассказать об истории открытия и применения противотуберкулезных препаратов.

Также необходимо подчеркнуть, что противотуберкулезные препараты подразделяются на основные (препараты выбора для лечения лекарственно-чувствительного ТБ) и резервные (препараты выбора для лечения полирезистентного и МЛУ/ШЛУ-ТБ).

Основные препараты: изониазид, рифампицин, рифабутин, пиперазид, этамбутол, стрептомицин. Стрептомицин в I режиме лечения не рекомендуется использовать при высоком уровне (50% и более) первичной лекарственной устойчивости к этому препарату.

Резервные препараты: канамицин (амикацин), капреомицин, фторхинолоны-офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК.

Существуют также лекарственные препараты со слабой противотуберкулезной активностью (препараты, используемые для усиления схем терапии в лечении больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом): линезолид, амоксициллина клавуланат, имепенем/циластатин, кларитромицин, клофазимин.

#### **Основная часть (150 минут)**

Основная часть лекции уделяется рассмотрению вопросов фармакодинамики, фармакокинетики, показаний, противопоказаний, доз, способов применения и побочных реакций используемых противотуберкулезных препаратов.

## Изониазид (Isoniazid)

Химическое название: Гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты

Брутто-формула:  $C_6H_7N_3O$

Характеристика: Противотуберкулезное средство. Гидразид изоникотиновой кислоты, структурный аналог витамина  $B_6$ . Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Чувствителен к воздействию воздуха и света. Легко растворим в воде, трудно — в этиловом спирте, очень мало — в хлороформе, практически нерастворим в эфире, бензоле. рН 1% водного раствора от 5,5 до 6,5. Молекулярная масса 137,14.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — *противотуберкулезное, антибактериальное, бактерицидное.*

Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и подавляет синтез миколовой кислоты (основного компонента клеточной мембраны микобактерий туберкулеза). Оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis* в стадии размножения, МПК 0,015 мкг/мл. Действует на возбудителей, расположенных вне- и внутриклеточно (внутриклеточные концентрации в 50 раз превышают внеклеточные). Наиболее эффективен при остро протекающих процессах. Активность в отношении атипичных микобактерий низкая. При монотерапии быстро развивается резистентность возбудителя (в 70% случаев).

Хорошо абсорбируется из ЖКТ (прием во время еды снижает всасывание), может подвергаться значительной биотрансформации при «первом прохождении» через печень. Стах достигается через 1–3 ч и при приеме 300 мг составляет 3–7 мкг/мл, эффективная концентрация сохраняется в течение 6–24 ч после перорального приема. Связывание с белками плазмы очень низкое (0–10%). Объем распределения — 0,57–0,76 л/кг. Присутствует в эффективных концентрациях во многих тканях (включая участки казеозного некроза) и биологических жидкостях, в т.ч. плевральной и асцитической, мокроте, слюне. Проходит через ГЭБ, в спинно-мозговой жидкости его концентрация составляет примерно 20% таковой в плазме крови. Метаболизируется в печени: ацетилируется N-ацетилтрансферазой до фармакологически неактивного N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин (оказывает гепатотоксичное действие). Скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома P450: среди пациентов различают

«быстрых инактиваторов» (выделение менее 10% активного вещества с мочой в течение суток), у которых  $T_{1/2}$  составляет 1 ч, и «медленных инактиваторов» (выделение более 10% активного вещества), у которых относительно мало N-ацетилтрансферазы и  $T_{1/2}$  составляет около 3 ч. «Быстрым инактиваторам» может потребоваться несколько большая доза для поддержания эффективной концентрации в крови. Индивидуальная скорость ацетилирования существенно не влияет на эффективность изониазида при ежедневном приеме, но может уменьшать антимикобактериальную активность при его прерывистом (1–2 раза в неделю) введении. У новорожденных  $T_{1/2}$  удлиняется до 7,8–19,8 ч (вследствие незрелости ферментных систем печени). Выводится почками (75–95%), преимущественно в виде неактивных метаболитов (N-ацетилизониазид, 93 и 63% у «быстрых» и «медленных» инактиваторов соответственно, и изоникотиновая кислота), в небольших количествах — с фекалиями. При  $Cl$  креатинина  $<10$  мл/мин и при нарушении функции печени возрастает риск токсичности. При гемодиализе удаляются значительные количества изониазида (в течение 5 ч — до 73%); эффективность перитонеального диализа ограничена.

Проходит через гематоплацентарный барьер, определяется в сыворотке крови плода в концентрациях, сопоставимых или превышающих таковые в сыворотке крови матери. Возможно возникновение миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагий (вследствие гиповитаминоза К) у плода, в дальнейшем может приводить к задержке психомоторного развития у ребенка. В опытах на животных показано эмбриотоксическое действие. Проникает в грудное молоко, достигая концентраций, сопоставимых с концентрацией в плазме крови. Ребенок получает 0,75–2,3% дозы, принятой матерью; возможно возникновение гепатита и периферических невритов. В исследованиях на животных показана большая частота возникновения опухолей легких на фоне введения изониазида, у человека канцерогенных и онкогенных свойств не выявлено.

У пожилых людей чаще возникает гепатит (2,6% пациентов, в сравнении с 0,3% — люди молодого возраста); риск развития периферического неврита выше у людей старше 65 лет, беременных женщин, больных сахарным диабетом, при хронической почечной недостаточности, алкоголизме, у людей, принимающих противосудорожные средства. В высоких дозах

может вызывать дефицит витамина В<sub>6</sub>, преимущественно у взрослых.

**Применение:** Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, в комбинации с другими ЛС); первичная и вторичная химиопрофилактика инфицированных и контактных по туберкулезу людей.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к этионамиду, пиразинамиду, ниацину (никотиновая кислота) и другим сходными по химической структуре ЛС, эпилепсия, склонность к судорожным припадкам, полиомиелит (в т.ч. в анамнезе), тяжелая печеночно-почечная недостаточность, психические заболевания, выраженный атеросклероз, заболевания зрительного и периферических нервов, токсический гепатит в анамнезе, связанный с приемом изониазида или его производных (фтивазид, метагид, опиниазид), флебит (в/в введение).

**Ограничения к применению:** *Дозы выше 10 мг/кг/сут:* беременность, кормление грудью, порфирия, психоз в анамнезе, алкоголизм, легочно-сердечная недостаточность III стадии, артериальная гипертензия II и III стадии, ИБС, распространенный атеросклероз, заболевания нервной системы, бронхиальная астма, псориаз, экзема (в фазе обострения), гипотиреоз, острый гепатит, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** При беременности применение возможно только по строгим показаниям, при сопоставлении предполагаемой пользы для матери и риска для плода (следует применять в дозах до 10 мг/кг/сут).

**Категория действия на плод по FDA — С.**

На время лечения рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, раздражительность, инсомния, энцефалопатия, эйфория, амнезия, неврит или атрофия зрительного нерва, периферический неврит и полиневрит, парестезия, паралич конечностей, судороги, в т.ч. генерализованные, учащение судорожных припадков у больных эпилепсией, интоксикационный психоз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* сердцебиение, повышение системного и легочного АД, усиление ишемии миокарда у пожилых пациен-

тов, боль в области сердца, стенокардия; агранулоцитоз, гемолиз (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения.

**Со стороны органов ЖКТ:** сухость во рту, тошнота, рвота, гипербилирубинемия, продромальные симптомы гепатита (потеря аппетита, тошнота или рвота, необычная усталость или слабость), повышение активности печеночных трансаминаз, токсический гепатит.

**Со стороны мочеполовой системы:** гинекомастия, меноррагия, дисменорея.

**Аллергические реакции:** эозинофилия, кожная сыпь.

**Прочие:** мышечные подергивания, атрофия мышц, лихорадка, «кушингоид», гипергликемия, флебит (при в/в введении).

**Лекарственное взаимодействие:** Антациды, особенно алюминий-содержащие, уменьшают всасывание изониазида. Усиливает (взаимно) эффект других противотуберкулезных препаратов. При одновременном приеме со стрептомицином замедляется выведение почками обоих ЛС, с рифампицином — возрастает риск гепатотоксичности. Гепатотоксичность потенцируется изофлураном. Витамин В<sub>6</sub> и глутаминовая кислота уменьшают вероятность побочных эффектов, ингибиторы MAO — увеличивают. Подавляет метаболизм, увеличивает концентрацию в плазме и усиливает действие непрямых антикоагулянтов, теофиллина, бензодиазепинов, карбамазепина, этосуксимида; снижает концентрацию кетоконазола. Усиливает токсические эффекты циклосерина, дисульфирама, энфлурана, фенитоина, парацетамола и других ЛС, оказывающих гепато- и нейротоксическое действие.

**Передозировка:** **Симптомы:** вялость, головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, зрительные галлюцинации, невнятная речь, дезориентация, гиперрефлексия, угнетение дыхания, метаболический ацидоз, судороги, ступор, кома, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия.

**Лечение:** ИВЛ, в/в барбитураты короткого действия, в/в витамин В<sub>6</sub> (в дозе, эквивалентной принятой дозе изониазида; если доза неизвестна, вводят по 5 г витамина В<sub>6</sub> в виде 5% водного раствора каждые 5–30 мин до прекращения судорожных припадков или восстановления сознания), натрия бикарбонат (при развитии метаболического ацидоза), диазепам, тиопентал натрий, после прекращения судорог — промывание желудка, прием активированного угля и слабительных средств,

осмотические диуретики, форсированный диурез, гемодиализ; при невозможности проведения гемодиализа — перитонеальный диализ одновременно с форсированным диурезом.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь, в/м, в/в, внутрикавернозно, ингаляционно.* Режим дозирования и длительность лечения устанавливаются индивидуально, в зависимости от формы болезни и переносимости лечения. Внутрь взрослым назначают по 300 мг 2–3 раза в сутки, максимальная разовая доза — 600 мг, суточная — 900 мг. Детям — 5–15 мг/кг/сут, кратность приема — 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 500 мг.

В/м вводят по 5–12 мг/кг, кратность применения — 1–2 раза в сутки.

В/в (в течение 30–60 с) по 10–15 мг/кг/сут; курс — 30–150 вливаний. После введения необходимо соблюдать постельный режим в течение 1–1,5 ч.

Внутрикавернозно: 10% раствор в дозе 10–15 мг/кг/сут, преимущественно взрослым, при бактериовыделении и подготовке к операции. Полости и свищи промывают 1–2% водным раствором 1 раз в сутки, в дозе 50–200 мг. Ингаляционно: 10% раствор в дозе 5–10 мг/кг/сут в 1–2 введения, ежедневно в течение 1–6 мес.

**Меры предосторожности:** Тяжелый и иногда фатальный гепатит, ассоциированный с терапией изониазидом, может развиваться даже через несколько месяцев лечения. Риск возникновения гепатита зависит от возраста; примерная частота: 1/1000 человек в возрасте моложе 20 лет, 3/1000 в возрастной группе 20–34 года, 12/1000 в возрастной группе 35–49 лет, 23/1000 в возрастной группе 50–64 года, 8/1000 в возрасте старше 65 лет. Риск гепатита повышается при ежедневном употреблении алкоголя. Точных данных о доле фатальных исходов при изониазид-индуцированном гепатите нет, но, по данным U.S. Public Health Service Surveillance Study (PDR, 2005), среди 13838 пациентов, получавших изониазид, было зафиксировано 8 летальных исходов из 174 случаев гепатита. В связи с этим пациентов, получающих изониазид, следует ежемесячно тщательно обследовать. Повышение уровня сывороточных трансаминаз наблюдается примерно у 10–20% пациентов, обычно в первые несколько месяцев терапии. Несмотря на продолжение терапии, показатели возвращаются к норме, но в некоторых случаях развивается прогрессирующая дисфунк-

ция печени. Пациенты должны быть проинструктированы о немедленном обращении к врачу при появлении какого-либо продромального симптома гепатита (усталость, слабость, недомогание, анорексия, тошнота или рвота). Если симптомы и признаки нарушения функции печени (в т.ч. повышение активности печеночных трансаминаз) обнаруживаются, препарат сразу отменяют, т.к. при продолжении приема возможно более серьезное поражение печени. Возобновляют лечение после нормализации показателей.

При появлении симптомов нарушения зрения на фоне лечения требуется немедленное, а в дальнейшем — регулярное офтальмологическое обследование (для своевременной диагностики поражения зрительного нерва).

Во время лечения следует избегать употребления алкоголя.

Лечение изониазидом следует сочетать с приемом витамина В<sub>6</sub> (внутри 60–100 мг через 2 ч после инъекции изониазида, или в/м 100–150 мг/сут через 30 мин после инъекции), глутаминовой кислоты (1–1,5 г/сут), витамина В<sub>1</sub> (в/м 1 мл 5% раствора тиамин хлорида или 1 мл 6% раствора тиамин бромида) и натриевой соли АТФ с целью профилактики периферической нейропатии и других побочных явлений со стороны нервной системы.

Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями изониазида и стрептомицина, принимать изониазид не менее чем за 1 ч до приема антацидов.

Употребление в пищу сыра (швейцарский и др.), рыбы (тунец и др.) и некоторых других продуктов на фоне приема изониазида может сопровождаться ощущением жара или ознобом, покраснением и зудом кожи, сердцебиением, потливостью, головной болью, головокружением вследствие нарушения изониазидом метаболизма тирамина и гистамина.

## **Рифампицин (Rifampicin)**

Химическое название:

3-[[[4-Метил-1-пиперазинил)имино]метил]рифампицин

Брутто-формула: C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

Характеристика: Полусинтетическое производное природного рифампицина. Кристаллический порошок кирпичного или кирпично-красного цвета, без запаха. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в формамиде, мало растворим в этиловом спирте, растворим в этилацетате и метиловом

спирте, легко растворим в хлороформе. Чувствителен к действию кислорода, света и влаги воздуха.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное, противотуберкулезное, противолепрозное.

Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке: связывается с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы, препятствуя ее присоединению к ДНК, и ингибирует транскрипцию РНК. На человеческую РНК-полимеразу не действует. Эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микроорганизмов, особенно быстроразмножающихся внеклеточных возбудителей. Имеются данные о блокировании последней стадии формирования поксвирусов, возможно, за счет нарушения образования наружной оболочки. В низких концентрациях действует на *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium leprae*, *Staphylococcus aureus*, в т.ч. метициллинрезистентные штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, стрептококки; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в т.ч. бета-лактамазообразующие). Активен в отношении *Haemophilus influenzae* (в т.ч. устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу), *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Francisella tularensis*, *Clostridia difficile* и других грамположительных анаэробов. Не действует на *Mycobacterium fortuitum*, представителей семейства *Enterobacteraceae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.*). В очагах поражения создает концентрации, почти в 100 раз превышающие МПК для *Mycobacterium tuberculosis* (0,125–0,25 мкг/мл). При монотерапии относительно быстро развивается устойчивость возбудителя, обусловленная уменьшением проникновения рифампицина в клетку или мутацией ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением группы рифамицинов) не отмечается.

Быстро и полно всасывается из ЖКТ; прием пищи, особенно богатой жирами, уменьшает абсорбцию (на 30%). После всасывания быстро выделяется с желчью, подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. Биодоступность уменьшается при

длительном лечении. Связывание с белками плазмы — 84–91%.  $C_{\max}$  в крови после приема внутрь 600 мг рифампицина достигается через 2–2,5 ч и составляет у взрослых — 7–9 мкг/мл, у детей после приема в дозе 10 мг/кг — 11 мкг/мл. При в/в введении  $C_{\max}$  достигается к концу инфузии и составляет 9–17,5 мкг/мл; терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8–12 ч. Кажущийся объем распределения у взрослых — 1,6 л/кг, у детей — 1,2 л/кг. Большая часть несвязанной с белками плазмы фракции в неионизированном виде хорошо проникает в ткани (в т.ч. в костную) и жидкости организма. Обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном и перитонеальном экссудате, содержимом каверн, мокроте, слюне, назальном секрете; наибольшая концентрация создается в печени и почках. Хорошо проникает внутрь клеток. Проходит через ГЭБ только в случае воспаления мозговых оболочек, при туберкулезном менингите обнаруживается в спинно-мозговой жидкости в концентрациях, составляющих 10–40% от таковой в плазме крови. Метаболизируется в печени до фармакологически активного 25-О-деацетилрифампицина и неактивных метаболитов (рифампинхинон, деацетилрифампинхинон и 3-формилрифампин). Сильный индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома P450 и ферментов стенки кишечника. Обладает свойствами самоиндукции, ускоряет свою биотрансформацию, в результате чего системный клиренс, после приема первой дозы равный 6 л/ч, возрастает до 9 л/ч после повторного приема.  $T_{1/2}$  после приема внутрь 300 мг составляет 2,5 ч; 600 мг — 3–4 ч, 900 мг — 5 ч; укорачивается при длительном приеме (600 мг — 1–2 ч). У пациентов с нарушением выделительной функции почек  $T_{1/2}$  удлиняется, если доза превышает 600 мг; при нарушении функции печени отмечается увеличение концентрации в плазме и удлинение  $T_{1/2}$ . Выводится из организма с желчью в виде метаболитов (60–65%) и с мочой, в неизменном виде (6–15%), в виде 25-О-деацетилрифампицина (15%) и в виде 3-формилрифампина (7%). С увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. Небольшое количество рифампицина выводится со слезами, потом, слюной, мокротой и другими жидкостями, окрашивая их в оранжево-красный цвет. Показана эффективность рифампицина при лечении атипичных микобактериозов, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных, и для

профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*). Имеются данные о вирулицидном действии на вирус бешенства и подавлении развития рабического энцефалита.

**Применение:** Туберкулез (все формы) — в составе комбинированной терапии. Лепра (в комбинации с дапсоном — мультибациллярные типы заболевания). Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случае резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии). Бруцеллез — в составе комбинированной терапии с антибиотиком группы тетрациклинов (доксициклином). Менингококковый менингит (профилактика у людей, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бациллоносителей *Neisseria meningitidis*).

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к другим ЛС группы рифамицинов, нарушение функции печени и почек, перенесенный менее 1 года назад инфекционный гепатит, желтуха, в т.ч. механическая.

**В/в введение:** сердечно-легочная недостаточность II–III степени, флебит, детский возраст.

**Ограничения к применению:** Возраст до 1 года, алкоголизм (риск гепатотоксичности).

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Противопоказано в I триместре беременности. Во II и III триместрах возможно только по строгим показаниям, после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Рифампицин проходит через гематоплацентарный барьер (концентрация в сыворотке крови плода при рождении составляет 33% от концентрации в сыворотке крови матери). В исследованиях на животных установлена тератогенность. У кроликов, получавших дозы, до 20 раз превышающие обычную суточную дозу для человека, отмечены нарушения остеогенеза и токсическое действие на эмбрион. В опытах на грызунах показано, что рифампицин в дозах 150–250 мг/кг/сут вызывал врожденные пороки развития, в основном расщелину верхней губы и неба, расщелину позвоночника. При применении в последние недели беременности может вызывать послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного.

**Категория действия на плод по FDA — С.**

Выделяется с грудным молоком, при этом ребенок получает менее 1% принятой матерью дозы. Хотя неблагоприятных реакций у человека не зарегистрировано, на время лечения следует отказаться от грудного вскармливания.

Женщинам детородного возраста на время лечения необходима надежная контрацепция (в т.ч. негормональная).

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, нарушение зрения, атаксия, дезориентация.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* понижение АД (при быстром в/в введении), флебит (при длительном в/в введении), тромбоцитопеническая пурпура, тромбо- и лейкопения, кровотечение, острая гемолитическая анемия.

*Со стороны органов ЖКТ:* кандидоз ротовой полости, уменьшение аппетита, тошнота, рвота, эрозивный гастрит, нарушение пищеварения, боль в животе, диарея, псевдомембранозный колит, повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови, желтуха (1–3%), гепатит, поражение поджелудочной железы.

*Со стороны мочеполовой системы:* канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, нарушения менструального цикла.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, слезотечение, эозинофилия.

*Прочие:* артралгия, мышечная слабость, герпес, индукция порфирии, гриппоподобный синдром (при интермиттирующей или нерегулярной терапии).

**Лекарственное взаимодействие:** Являясь мощным индуктором цитохрома P450, может вызывать потенциально опасные взаимодействия.

Уменьшает активность непрямых антикоагулянтов, кортикостероидов, пероральных гипогликемических средств, препаратов наперстянки, антиаритмических средств (в т.ч. дигопирамид, хинидин, мексилетин), противоэпилептических средств, дапсона, метадона, гидантоинов (фенитоин), гексобарбитала, нортриптилина, галоперидола, бензодиазепинов, препаратов половых гормонов, в т.ч. пероральных контрацептивов, тироксина, теофиллина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, тербинафина, циклоспо-

рина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, БКК, флувастатина, эналаприла, циметидина (за счет индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма этих ЛС). Не следует принимать одновременно с индинавира сульфатом и нелфинавиrom, т.к. их плазменные концентрации за счет ускорения метаболизма значительно снижаются. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), и антациды при одновременном приеме нарушают всасывание рифампицина. При одновременном приеме с опиатами, антихолинергическими средствами и кетоконазолом уменьшается биодоступность рифампицина; пробенецид и котримоксазол увеличивают его концентрацию в крови. Одновременный прием с изониазидом или пиразинамидом увеличивает частоту возникновения и тяжесть нарушений функции печени (на фоне заболеваний печени) и вероятность развития нейтропении.

**Передозировка:** *Симптомы:* тошнота, рвота, боль в животе, увеличение печени, желтуха, периорбитальный отек или отечность лица, отек легких, затуманивание сознания, судороги, психические нарушения, летаргия, «синдром красного человека» (красно-оранжевое окрашивание кожи, слизистых оболочек и склер).

*Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля, форсированный диурез, симптоматическая терапия.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь, в/в капельно.* Внутрь, натощак (за 30–60 мин до еды или через 2 ч после еды), запивая полным стаканом воды. В/в капельно (скорость введения 60–80 капель в минуту). При плохой переносимости суточную дозу можно разделить на 2 приема/введения.

Туберкулез: внутрь или в/в (с последующим переходом на пероральный прием), взрослым массой тела менее 50 кг — по 450 мг, 50 кг и более — по 600 мг 1 раз в день ежедневно или 3 раза в неделю. Максимальная суточная доза — 600 мг. Детям старше 3 лет и новорожденным — 10–20 мг/кг/сут, не более 450 мг/сут. Продолжительность курса составляет 6–9–12 мес и более.

Лепра: внутрь, взрослым — 600 мг, детям — 10 мг/кг 1 раз в месяц, в комбинации с дапсоном и клофазимином, в течение 2 лет и более.

Инфекции нетуберкулезной этиологии: внутрь, взрослым — 450–900 мг/сут, детям — 8–10 мг/кг/сут в 2–3 приема. В/в, 300–900 мг/сут в течение 7–10 дней.

Бруцеллез: внутрь, взрослым — 900 мг/сут в течение 45 дней (в комбинации с доксициклином).

Профилактика менингококкового менингита: внутрь, каждые 12 ч, взрослым — по 600 мг, детям — в разовой дозе 10 мг/кг, новорожденным — 5 мг/кг в течение 2 дней.

Меры предосторожности: При нетуберкулезных заболеваниях назначают только при неэффективности других антибиотиков (быстрое развитие резистентности). Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы, если она превышает 600 мг/сут. С осторожностью используют у новорожденных, недоношенных детей (в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени) и у истощенных больных. Новорожденным необходимо назначать одновременно с витамином К (профилактика кровотечений). С осторожностью применяют у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы ВИЧ-протеаз. При в/в введении рифампицина больным сахарным диабетом рекомендуется вводить 2 ЕД инсулина на каждые 4–5 г глюкозы (растворителя). При возникновении гриппоподобного синдрома при интермиттирующей схеме приема следует по возможности перейти на ежедневный прием; при этом дозу увеличивают постепенно. При появлении возможности следует переходить от в/в введения к пероральному приему (риск флебита). Во время лечения следует контролировать общий анализ крови, функцию почек и печени — сначала 1 раз в 2 нед, затем ежемесячно; возможно дополнительное назначение или увеличение дозы глюкокортикоидов. В случае профилактического применения у бациллоносителей *Neisseria meningitidis* необходимо строгое медицинское наблюдение за пациентом для своевременного выявления симптомов заболевания (при развитии резистентности возбудителя). Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует принимать не ранее, чем через 4 ч после приема рифампицина. Во время лечения следует избегать употребления алкоголя (возрастает риск гепатотоксичности).

Особые указания: Постоянный прием рифампицина переносится лучше, чем интермиттирующий (2–3 раза в неделю). Для приготовления раствора для в/в инфузии каждые 0,15 г

растворяют в 2,5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения и затем смешивают со 125 мл 5% раствора глюкозы.

При применении у пациентов, неспособных проглотить капсулу целиком, и у детей допустимо содержимое капсулы смешивать с яблочным пюре или желе.

Окрашивает мочу, кал, мокроту, слезную жидкость, пот, назальный секрет и кожу в оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы. В период лечения не следует применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови.

### **Рифабутин (Rifabutin)**

Химическое название: 1',4-Дидегидро-1-дезоксидеокси-1,4-дигидро-5'-(2-метилпропил)-1-оксорифамицин XIV

Брутто-формула: C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>

Характеристика: Полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов. Spiropiperidильное производное рифамицина S, высоколипофильное соединение. Красно-фиолетовый порошок. Растворим в хлороформе и метиловом спирте, плохо растворим в этиловом спирте, практически нерастворим в воде. Молекулярная масса 847,02.

Фармакология: **Фармакологическое действие** – антибактериальное широкого спектра, бактерицидное, противотуберкулезное. Селективно ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу у чувствительных штаммов *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*. У устойчивых штаммов *E. coli* рифабутин этот фермент не подавляет. Высокоэффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных *Mycobacterium spp.*, в т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*, комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*. Более активен, чем рифампицин, в отношении внутриклеточных микобактерий туберкулеза (при концентрациях, в 2,5 раза меньших). До 30–50% штаммов, резистентных к рифампицину, чувствительны к рифабутину (неполная перекрестная резистентность). Для лечения активного туберкулеза следует применять в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Монотерапия рифабутином для профилактики МАС-инфекции у больных туберкулезом может приводить к возникновению ре-

зистентности *Mycobacterium tuberculosis* к рифабутину и рифампицину. Оказывает иммуностимулирующее действие.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, богатая жирами пища уменьшает скорость (но не полноту) всасывания. Биодоступность составляет 20%.  $C_{\max}$  после приема 300 мг составляет 375 нг/мл и достигается через 2–4 ч. Концентрация в плазме, превышающая МПК для *Mycobacterium tuberculosis*, сохраняется до 30 ч после приема. Связывание с белками плазмы высокое (85%). Объем распределения — 9 л/кг. Хорошо распределяется в различных органах и тканях, накапливается внутриклеточно в значительных концентрациях. Проходит через ГЭБ, концентрация в спинномозговой жидкости составляет 50% от таковой в сыворотке крови. Подвергается биотрансформации в печени (идентифицировано 5 метаболитов).  $T_{1/2}$  составляет 16–69 ч (в среднем 45 ч). Экскретируется почками в виде метаболитов (53%) и в неизменном виде (5%); с желчью в неизменном виде (5%) и с фекалиями (30%). Гемодиализ не усиливает выведение.

#### **Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность**

**Канцерогенность.** В длительных исследованиях на мышах, получавших дозы до 180 мг/кг/сут (в 36 раз выше рекомендуемой суточной дозы для человека) и крысах, получавших дозы до 60 мг/кг/сут (в 12 раз выше рекомендуемой суточной дозы для человека) канцерогенных эффектов рифабутин не выявлено.

**Мутагенность.** Рифабутин не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса (с использованием как чувствительных, так и резистентных штаммов), не проявлял генотоксической активности в тесте V-79 на клетках китайских хомячков, на человеческих лимфоцитах *in vitro*, на клетках костного мозга мышей *in vivo*.

**Влияние на фертильность.** У самцов крыс, получавших рифабутин в дозе 160 мг/кг/сут (в 32 раза выше рекомендуемой суточной дозы для человека), отмечено нарушение фертильности.

**Применение:** Туберкулез легких (в составе комбинированной терапии). Инфекции (как локализованные, так и диссеминированные формы), вызванные *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* (в т.ч. расположенные внутриклеточно), *Mycobacterium xenopi* и другими атипичными бактериями (в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом с количеством CD4-

лимфоцитов 200/мкл и ниже) — лечение (в составе комплексной терапии) и профилактика.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к другим ансамицинам (например рифампицину).

**Ограничения к применению:** Тяжелые нарушения функции печени и/или почек, возраст до 14 лет.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** При беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено).

В исследованиях на крысах и кроликах, получавших рифабутин в дозах до 200 мг/кг/сут (в 40 раз превышает рекомендуемую суточную дозу для человека) тератогенных свойств рифабутин не выявлено. У крыс, получавших дозу 40 мг/кг/сут, отмечалось увеличение частоты возникновения пороков развития скелета у плодов, при дозе 200 мг/кг/сут — снижение их жизнеспособности. У кроликов при дозе 80 мг/кг/сут наблюдалось токсическое действие на организм самки и увеличение частоты пороков развития скелета у плодов.

**Категория действия на плод по FDA — В.**

На время лечения следует отказаться от грудного вскармливания (неизвестно, проникает ли рифабутин в грудное молоко).

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* бессонница, головная боль, астения, увеит, помутнение роговицы (при длительном приеме).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* анемия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, угнетение гемопоэза, гемолиз (редко).

*Со стороны органов ЖКТ:* диспептические явления, изменение вкуса (дисгевзия), тошнота, рвота, диарея, гепатотоксичность (повышение печеночных трансаминаз, желтуха), гепатит, боль в животе.

**Аллергические реакции:** кожные высыпания, зуд, крапивница, дерматит, бронхоспазм, анафилактический шок, лекарственная лихорадка.

**Прочие:** миалгия, артралгия, боль в груди, гриппоподобный синдром.

**Лекарственное взаимодействие:** Усиливает эффекты противотуберкулезных средств. Ослабляет действие пероральных контрацептивов, зидовудина, циклоспорина, пероральных противодиабетических средств, антикоагулянтов, кортико-

стероидов, сердечных гликозидов, барбитуратов, бета-адреноблокаторов, хлорамфеникола, диазепама, дапсона, дизопирамида, кетоконазола, фенитоина, мексилетина, аминофиллина, теофиллина, верапамила, хинидина и других лекарств, метаболизирующихся при участии цитохрома Р450 (требуется корректировка дозы этих ЛС). Флуконазол, итраконазол, кларитромицин и макролиды ингибируют метаболизм рифабутина, повышая его концентрацию в крови (при одновременном приеме с кларитромицином дозу рифабутина уменьшают до 300 мг/сут). Противовирусные средства также повышают его плазменные концентрации: при одновременном применении следует уменьшить дозу рифабутина и увеличить дозу индинавира сульфата, при приеме нелфинавира дозу рифабутина уменьшают вдвое. Следует избегать сочетания с ритонавиром (риск увеита).

**Передозировка:** *Симптомы:* усиление побочных эффектов.

**Лечение:** промывание желудка, диуретики, симптоматическая терапия.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь*, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки, ежедневно или через день. Туберкулез — взрослым по 150–300 мг/сут (не более 600 мг/сут) в течение 6 мес с момента получения отрицательного посева. Профилактика МАС-инфекции — 300 мг/сут. Нетуберкулезная микобактериальная инфекция — по 450–600 мг/сут до 6 мес с момента получения отрицательного посева (в комбинации с другими препаратами). При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин дозу уменьшают на 50%.

**Меры предосторожности:** В ходе лечения следует тщательно контролировать функцию печени и картину периферической крови. С осторожностью применять у пожилых пациентов, учитывая возможные возрастные изменения функции печени и связанный с этим риск кумуляции и гепатотоксичности. Риск развития увеита повышается при использовании высоких доз или одновременном приеме с кларитромицином. При возникновении увеита следует временно прекратить прием рифабутина и проконсультироваться у офтальмолога.

**Особые указания:** Во время лечения возможно окрашивание в красновато-оранжевый цвет мочи, кала, кожи, слезной и потовой жидкости, слюны, мокроты. Может окрашивать контактные линзы. Пациентам, неспособным проглотить капсулу целиком, содержимое можно смешивать с яблочным пюре.

## Пиразинамид (Pyrazinamide)

Химическое название: Пиразинкарбоксамид

Брутто-формула:  $C_5H_5N_3O$

Характеристика: Белый кристаллический порошок. Растворим в воде при нагревании. Молекулярная масса 123,11.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — противотуберкулезное.

Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от концентрации. Сохраняет активность только при кислом значении pH (5,6 или ниже), сходном с таковым в очагах ранних активных туберкулезных воспалительных поражений. В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижает сочетание с другими противотуберкулезными средствами. Особенно эффективен при впервые выявленном деструктивном туберкулезе, казеозном лимфадените, туберкуломе и казеозно-пневмонических процессах. Уменьшает выведение мочевой кислоты и уратов, может вызывать гипергликемию.

Быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Связывание с белками плазмы — 10–20%.  $C_{max}$  достигается через 1–2 ч и составляет после однократного приема в дозе 14 мг/кг и 27 мг/кг 19 и 39 мкг/мл соответственно. Объем распределения 0,57–0,74 л/кг; хорошо проникает в органы и ткани, в т.ч. в печень, легкие, почки и в инкапсулированные очаги туберкулезного поражения. Проходит через ГЭБ, в спинномозговой жидкости определяется в концентрациях, составляющих 87–105% концентрации в плазме крови. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — пиразиновой кислоты, которая затем гидроксилируется ксантиноксидазой до 5-гидроксипиразиновой кислоты с потерей туберкулостатической активности. Связывание с белками плазмы пиразиновой кислоты  $T_{1/2}$  пиразинамида составляет 9–10 ч, при почечной недостаточности увеличивается до 26 ч;  $T_{1/2}$  пиразиновой кислоты — 12 ч, при нарушении функции почек — до 22 ч.  $T_{1/2}$  также увеличивается при нарушении функции печени. Экскретируется преимущественно почками (3% — в неизмененном виде, 33% — в виде пиразиновой кислоты и 36% — в виде других метаболитов, в основном 5-гидроксипиразиновой кислоты). Выводится при гемодиализе (за

3–4 ч концентрация пипразинамида снижается на 55%, пипразиновой кислоты — на 50–60%).

***Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность***

При пероральном введении пипразинамида с кормом крысам в суточной дозе 0,5 г/кг (в 10 раз превышает МРДЧ) и мышам в суточной дозе 2 г/кг (в 40 раз превышает МРДЧ) канцерогенных свойств пипразинамида у крыс и самцов мышей не выявлено. Окончательного заключения относительно самок мышей сделать не удалось из-за недостаточного количества выживших мышей в контрольной группе. Не проявлял мутагенности в бактериальном тесте Эймса, но в клеточных культурах лимфоцитов человека вызывал хромосомные aberrации. Изучения влияния пипразинамида на репродукцию у животных не проведено. Риск тератогенности у животных и человека не определен.

Применение: Туберкулез (комбинированная терапия).

Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелые заболевания печени и почек.

Ограничения к применению: Нарушение функций печени, гипериурикемия, подагра, гипотиреоз, эпилепсия, психоз, сахарный диабет.

Применение при беременности и кормлении грудью: С осторожностью применять при беременности, сопоставляя предполагаемую пользу для матери и вероятный риск для плода.

***Категория действия на плод по FDA — С.***

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (в небольших количествах проникает в грудное молоко).

Побочные действия: ***Со стороны органов ЖКТ:*** тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту, нарушение функций печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы.

***Со стороны нервной системы и органов чувств:*** головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессия; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

***Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):*** тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:** артралгия, миалгия.

**Со стороны мочеполовой системы:** дизурия, интерстициальный нефрит.

**Аллергические реакции:** кожная сыпь, крапивница.

**Прочие:** гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

**Лекарственное взаимодействие:** Усиливает эффекты других противотуберкулезных препаратов и фторхинолонов, применяемых при лечении туберкулеза (офлоксацин, ломефлоксацин). Ослабляет действие противоподагрических средств (аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон).

**Передозировка:** **Симптомы:** нарушение функций печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая терапия.

**Способ применения и дозы:** **Внутрь.** Взрослым — 1,5–2 г/сут (20–30 мг/кг/сут) ежедневно (при массе тела менее 50 кг — 1,5 г, более 50 кг — 2 г); может назначаться по 90 мг/кг 1 раз в неделю или по 2–2,5 г 3 раза в неделю, или по 3–3,5 г 2 раза в неделю. Максимальная суточная доза — 2,5 г. У пациентов старше 60 лет доза не должна превышать 15 мг/кг/сут. Курс лечения — от 6 мес до 2 лет.

**Меры предосторожности:** Перед началом и во время лечения, особенно у пациентов старше 60 лет, следует ежемесячно контролировать уровень билирубина, АЛТ, АСТ и мочевой кислоты. При нарушении функции печени требуется отмена пиразинамида. У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Возможна перекрестная чувствительность с этионамидом, изониазидом, никотиновой кислотой и другими схожими по химической структуре ЛС.

## Этамбутол (Ethambutol)

**Химическое название:** [S-(R\*,R\*)]-2,2'-(1,2-Этандиилдиимино) бис(1-бутанол) (и в виде дигидрохлорида)

**Брутто-формула:** C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Характеристика:** Противотуберкулезное средство. Этамбутола гидрохлорид — белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — противотуберкулезное, антибактериальное, бактериостатическое.

Быстро проникает внутрь бактериальной клетки, нарушает структуру рибосом, синтез РНК и белка, липидный обмен, связывает ионы магния и меди. Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки микобактерий. Действует только на интенсивно делящиеся микобактерии, расположенные вне- и внутриклеточно (внутриклеточные концентрации вдвое превышают внеклеточные). Эффективен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (МПК 1–2 мкг/мл), в т.ч. устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, канамицину, этионамиду, а также *Mycobacterium kansasii* (МПК 16 мкг/мл), *Mycobacterium avium* (МПК 31,2 мкг/мл), *Mycobacterium xenopi*. Первичную устойчивость к этамбутолу имеют около 1% возбудителей. При монотерапии к этамбутолу относительно медленно развивается устойчивость. Эффект развивается через 1–2 суток. Тормозит развитие резистентности к другим противотуберкулезным препаратам; перекрестной устойчивости не наблюдается. Может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

После приема внутрь всасывается 75–80%. Связывание с белками плазмы 0%.  $C_{\max}$  достигается через 2–4 ч и составляет при приеме дозы 25 мг/кг 2–5 мкг/мл; через 24 ч концентрация в плазме составляет менее 1 мкг/мл (уменьшается до неопределяемого уровня у пациентов с ненарушенной функцией почек). При длительном ежедневном приеме в дозе 25 мг/кг концентрации в плазме сохраняются такими же. Концентрации в эритроцитах равны или вдвое превышают концентрации в плазме, что обеспечивает депонирование и пролонгирование эффекта до 24 ч. Объем распределения — 1,6 л/кг, хорошо проникает в органы и биологические жидкости. Концентрация в ткани легкого может превышать концентрацию в сыворотке крови в 5–9 раз. Через неповрежденный ГЭБ не проходит, при менингите в спинно-мозговой жидкости обнаруживается в концентрациях, составляющих 10–50% концентраций в плазме крови. Подвергается биотрансформации в печени с образованием производных дикарбоксиловой кислоты (до 15%).  $T_{1/2}$  составляет 3–4 ч, при нарушении функции почек и олигурии увеличивается до 8 ч. Выводится в основном почками (50% в неизменном виде и 8–15% — в виде неактивных метаболитов) путем клубочковой

фильтрации и канальцевой секреции, и с фекалиями (10–20% в неизмененном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

**Экспериментальная фармакология.** У собак и макак резус, в течение длительного периода получавших этамбутол в высоких дозах, отмечен кардио- и нейротоксический эффект, а также депигментация радужки. При длительном использовании этамбутола у собак отмечались также дегенеративные изменения в ЦНС, вероятно, не являющиеся дозозависимыми.

**Применение:** Туберкулез (все формы) в комбинации с другими ЛС.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, подагра, неврит зрительного нерва, катаракта, воспалительные заболевания глаз, диабетическая ретинопатия, нарушение функции почек.

**Ограничения к применению:** Возраст до 13 лет (отсутствуют клинические данные).

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Во время беременности применять только по строгим показаниям, сопоставляя предполагаемую пользу и потенциальный риск для плода. Беременных женщин, больных туберкулезом, следует лечить минимум в течение 9 мес несколькими средствами, включая этамбутол. Этамбутол проходит через гематоплацентарный барьер, концентрация в крови плода составляет около 30% концентрации в крови матери. Осложнений у человека не зарегистрировано.

В исследованиях эмбрио- и фетотоксичности на животных, получавших высокие дозы этамбутола, у плодов отмечены расщелина верхней губы и неба, экзэнцефалия, пороки развития позвоночника (чаще шейного отдела), циклопия, дефекты конечностей.

Этамбутол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, равных концентрациям в сыворотке крови матери, однако осложнений у человека не зарегистрировано. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* депрессия, парестезия, головокружение, головная боль, дезориентация в пространстве, галлюцинации, периферические невриты и полинейропатии, ретробульбарный неврит, атрофия зрительного нерва; ухудшение остроты зрения, рефракции и цветоощущения (в основном зеленого и крас-

ного цвета), сужение центральных и периферических полей зрения, образование скотом.

**Со стороны респираторной системы:** усиление кашля, увеличение количества мокроты.

**Со стороны органов ЖКТ:** анорексия, металлический привкус во рту, диспептические явления (тошнота, рвота, диарея), боль в животе, нарушение функции печени.

**Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд.

**Прочие:** лейкопения, гиперурикемия, обострение (приступ) подагры, артралгия.

**Лекарственное взаимодействие:** Усиливает эффекты противотуберкулезных средств и нейротоксичность аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, ципрофлоксацина, имипенема, солей лития, метотрексата, хинина. Не рекомендуется применять одновременно с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма. Антациды, содержащие алюминия гидроксид, уменьшают всасывание этамбутола. Одновременный прием ЛС, оказывающих нейротоксическое действие, повышает риск развития неврита зрительного нерва, периферического неврита и других поражений нервной системы.

**Передозировка:** **Лечение:** индукция рвоты, промывание желудка.

**Способ применения и дозы:** **Внутрь**, после еды, 1 раз в сутки (утром). Взрослым, ранее не принимавшим противотуберкулезные средства — 15 мг/кг/сут, получавшим лечение — 25 мг/кг (до 30 мг/кг/сут) ежедневно в течение 2 мес, затем в поддерживающей дозе 50 мг/кг 2–3 раза в неделю. Максимальная суточная доза — 2 г. Детям с 13 лет — 15–25 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза для детей — 1 г. Продолжительность лечения 9 мес (до 2 лет). Требуется коррекция дозы при почечной недостаточности: при С<sub>1</sub> креатинина >100 мл/мин — 20 мг/кг/сут, 70–100 мл/мин — 15 мг/кг/сут, <70 мл/мин — 10 мг/кг/сут; при гемодиализе — 5 мг/кг/сут, в день диализа — 7 мг/кг/сут.

**Меры предосторожности:** Не следует делить суточную дозу на несколько приемов (не создается терапевтическая концентрация). Перед началом и во время лечения следует ежемесячно проводить офтальмологическое обследование — сначала каждого глаза в отдельности, затем обоих глаз (исследование глазного дна, остроты и полей зрения, цветовосприятия). Не рекомендуется применять этамбутол при невозможности адекватного контроля зрения (в т.ч. возраст до 2–3 лет, крайне

тяжелое состояние, психические расстройства). При возникновении нарушений зрения этамбутол отменяют. Во время лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, функции печени и почек.

Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, деятельность которых связана с повышенной концентрацией внимания.

### **Стрептомицин (Streptomycin)**

Химическое название: О-2-Дезокси-2-(метиламино)-альфа-L-глюкопиранозил(1»2)-О-5-дезокси-3-С-формил-альфа-L-ликсофуранозил(1»4)-N,N'-бис(аминоиминометил)-D-стрептамин (в виде сульфата)

Брутто-формула:  $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$

Характеристика: Аминогликозидный антибиотик I поколения, противотуберкулезный препарат I ряда. Продуцируется лучистыми грибами *Streptomyces globisporus streptomycini* или другими родственными микроорганизмами.

Стрептомицина сульфат — порошок или пористая масса белого или почти белого цвета, горьковатая на вкус. Гигроскопичен. Практически нерастворим в этиловом спирте, хлороформе, эфире; легко растворим в воде. Так, растворимость (в мг/мл) при 28 °С: вода >20; метанол 0,85; этанол 0,30; изопропанол 0,01; петролейный эфир 0,015; углерода тетрагидрид 0,035; эфир 0,035. Устойчив в слабокислой среде, легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей при нагревании. Молекулярная масса 1457,39.

Стрептомицина сульфат применяют в/м, внутрь (с целью воздействия на кишечную флору), вводят в полости тела. Для инъекции под оболочки мозга при менингите используют только стрептомицин-хлоркальциевый комплекс (двойная соль стрептомицина гидрохлорида и кальция хлорида), который оказывает меньшее раздражающее действие, чем другие препараты стрептомицина. Токсичность стрептомицина хлоркальциевого комплекса значительная, поэтому применяют его в случае крайней необходимости.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное, противотуберкулезное.

Проникает внутрь микробной клетки за счет активного транспорта и пассивной диффузии, которая усиливается средствами, нарушающими синтез клеточной мембраны (например, пенициллинами). Необратимо связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушается образование иницирующего комплекса между матричной РНК и 30S субъединицей рибосомы. В результате возникают дефекты при считывании информации с матричной (информационной) РНК, синтезируются неполноценные белки. Полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок, повреждаются цитоплазматические мембраны и клетка гибнет.

Стрептомицин активен, особенно в щелочной среде, в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (в основном внеклеточно расположенных), большинства грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Klebsiella spp.*, в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*) и некоторых грамположительных (*Staphylococcus aureus*, кроме метициллинорезистентных) микроорганизмов, включая пенициллиноустойчивые штаммы. Менее активен в отношении *Streptococcus spp.*, в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, и *Enterobacter spp.* Не действует на анаэробы, риккетсии и вирусы. В процессе лечения достаточно быстро развивается резистентность возбудителя; существуют стрептомицинзависимые бактерии (мутативное изменение рецепторного белка Р12), использующие стрептомицин для своего роста. Для лечения туберкулеза используется только в комбинации с другими противотуберкулезными средствами (за исключением канамицина и виомицина). *In vitro* может образовывать комплексные соединения с бета-лактамами антибиотиками, утрачивая свою активность.

Плохо всасывается из ЖКТ и почти полностью выводится через кишечник, в связи с чем внутрь применяется только при кишечных инфекциях, парентерально (в/м) — при системных, применяется также местно. При в/м введении быстро и полностью абсорбируется. Быстро всасывается при внутрибрюшинном и внутривенном введении, в значительных количествах может всасываться при промывании полостей и каверн (за исключением промывания мочевого пузыря). При

однократном в/м введении в дозе 1,0 г  $C_{\max}$  достигается через 1–1,5 ч и составляет 25–50 мкг/мл. Концентрация в плазме крови уменьшается медленно (примерно на 50% за 5–6 ч). Связывается с белками крови менее чем на 10%. Объем распределения — 0,2–0,4 л/кг, у новорожденных до 0,68 л/кг. Создает высокие концентрации в почках (может накапливаться в корковом веществе), легких, печени и внеклеточной жидкости (включая сыворотку крови, лимфу, жидкость абсцессов, содержимое каверн, плевральный выпот, асцитическую, перикардальную, синовиальную и перитонеальную жидкости). Низкие концентрации отмечаются в желчи, водянистой влаге, бронхиальном секрете и мокроте. Обладает слабовыраженной тропностью к мышечной, костной и жировой тканям. В терапевтических концентрациях через неповрежденный ГЭБ не проходит, при воспалении мозговых оболочек его проницаемость для стрептомицина увеличивается, и концентрация в спинно-мозговой жидкости достигает 20% от концентрации в плазме крови. В сравнении со взрослыми, у новорожденных достигаются более высокие его концентрации в спинно-мозговой жидкости. Может вызывать блокаду нервно-мышечной передачи (курареподобное действие). Метаболизму не подвергается.  $T_{1/2}$  у взрослых составляет 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч. При почечной недостаточности в зависимости от степени нарушения функции почек  $T_{1/2}$  может увеличиваться до 100 ч, у больных муковисцидозом — укорачивается до 1–2 ч. Экскретируется в основном почками (95%) путем клубочковой фильтрации, в небольших количествах выделяется с желчью, слюной и потом. При нормальной выделительной функции почек не кумулирует. Выводится при гемодиализе (каждые 4–6 ч концентрация в плазме крови уменьшается на 50%) и в меньшей степени — при перитонеальном диализе (за 48–72 ч выводится примерно 25% дозы). Имеются данные об эффективности стрептомицина при болезни Уиппла, хейверхиллской лихорадке, некоторых инфекциях у больных СПИДом.

Несмотря на то, что стрептомицин *in vitro* активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

**Применение:** Туберкулез различной локализации (в т.ч. туберкулезный менингит) в комбинации с другими противотуберку-

лезными средствами, венерическая гранулема, туляремия, бруцеллез, чума, бактериальный эндокардит (в сочетании с пенициллином, ампициллином или ванкомицином), кишечные инфекции и инфекции мочевыводящих путей (после установления чувствительности возбудителя).

**Противопоказания:** Гиперчувствительность (в т.ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), органические поражения VIII пары черепно-мозговых нервов, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией.

**Ограничения к применению:** Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), болезни органов кровотока, склонность к кровотечениям, нарушение мозгового кровообращения, облитерирующий эндартериит, сердечная недостаточность II–III ст., тяжелые формы артериальной гипертензии и ИБС, недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, дегидратация, поражение печени, пожилой и детский возраст, период новорожденности, в т.ч. у недоношенных детей.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Во время беременности применять только по жизненным показаниям (адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено). Концентрация стрептомицина в крови плода составляет обычно менее 50% таковой в крови матери. Стрептомицин вызывал глухоту у детей, матери которых получали его в период беременности. Проникает через плаценту, определяется в сыворотке крови плода в концентрации, составляющей около 50% от концентрации в сыворотке крови матери. Оказывает нефро- и ототоксическое действие на плод.

**Категория действия на плод по FDA — D.**

В небольших количествах выделяется с грудным молоком, может оказывать влияние на микрофлору кишечника, однако, вследствие низкой абсорбции из ЖКТ, других осложнений у грудных детей не зарегистрировано. На время лечения следует прекратить кормление грудью.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, судорожные сокращения мышц, угнетение нейромышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания), сонливость, подергивание мышц, паресте-

зия, эпилептические припадки, вестибулярные и лабиринтные нарушения (неустойчивость походки, нескоординированность движений, головокружение, тошнота, рвота), ототоксичность (шум или звон в ушах, ощущение «заложенности» ушей, понижение слуха, вплоть до полной глухоты), неврит лицевого нерва (ощущение жжения в области лица, парестезия), амблиопия, периферический неврит, арахноидит, энцефалопатия; редко — нервно-мышечная блокада при одновременном введении с миорелаксантами (затруднение дыхания, ночное апноэ, остановка дыхания).

**Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):** сердцебиение, тахикардия, повышенная кровоточивость, тромбо- и лейкопения, панцитопения, гемолитическая анемия, эозинофилия.

**Со стороны органов ЖКТ:** тошнота, рвота, дисбактериоз, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия).

**Со стороны мочеполовой системы:** нефротоксичность (значительное увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, олигурия, полиурия, альбуминурия, гематурия).

**Аллергические реакции:** кожный зуд, сыпь, гиперемия кожи, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

**Прочие:** лихорадка, дерматит, боль в суставах; местные реакции — гиперемия и боль в месте инъекции.

**Лекарственное взаимодействие:** При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении некоторых аэробов. Однако недопустимо смешивать стрептомицин в одном шприце или одной инфузионной системе с бета-лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины), а также с гепарином вследствие физико-химической несовместимости. Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять выведение стрептомицина из организма. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, гентамицин, мономицин и тобрамицин, нетилмицин, амикацин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. Не следует применять одновременно с виомицином, полимиксином В, метоксифлураном, амфотерицином В, этакриновой кислотой, ванкомицином, капреомицином и дру-

гими ото- и нефротоксичными средствами, а также с фуросемидом. При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза, в т.ч. метоксифлураном, курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магния сульфатом и полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада. Снижает эффективность антимиастенических препаратов (во время и после лечения стрептомицином требуется коррекция доз антимиастенических средств).

**Передозировка:** *Симптомы:* нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания, у детей грудного возраста — угнетение ЦНС (вялость, ступор, кома, глубокое угнетение дыхания).

*Лечение:* кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат п/к), симптоматическая терапия, при необходимости — ИВЛ.

**Способ применения и дозы:** *В/м, интратрахеально, интрабронхиально* (в виде аэрозолей), *внутрикавернозно, внутрь* (для местного лечения инфекций ЖКТ). При туберкулезе: в/м, разовая доза для взрослых — 0,5–1 г, суточная — 1 г (максимальная суточная доза — 2 г), вводят 2–3 раза в неделю в течение 3 мес и более; детям и подросткам — из расчета 15–20 мг/кг/сут в/м, максимальная суточная доза для детей — 0,5 г, для подростков — 1 г. Интратрахеально и в виде аэрозолей — взрослым по 0,5–1 г 2–3 раза в неделю. Внутрикавернозно — инсуффляции мелкодисперсного порошка и инстилляцией 10% раствора по 0, 25–0,5 г/сут (не более 1,0 г/сут), в условиях хирургического стационара.

Инфекции нетуберкулезной этиологии: в/м, детям и взрослым из расчета 15 мг/кг/сут (не более 2,0 г/сут), курсом 7–10 (не более 14) дней.

Пациентам с артериальной гипертензией и ИБС лечение начинают с уменьшенных доз (0,25 г/сут), при хорошей переносимости дозы увеличивают до обычных. При нарушении функции почек суточная доза рассчитывается с учетом клиренса креатинина: при С1 креатинина 50–60 мл/мин — не более 0,5 г, 40–50 мл/мин — не более 0,4 г.

**Меры предосторожности:** В связи с высокой токсичностью и возможным развитием резистентности микроорганизмов применение при других инфекциях (кроме туберкулеза) должно быть строго ограничено. Ранее леченым больным ту-

беркулезом стрептомицин следует назначать после лабораторного определения чувствительности выделяемых больным микобактерий. У пациентов пожилого возраста суточная доза должна быть уменьшена. Новорожденным и детям грудного возраста стрептомицин назначают только по жизненным показаниям. Лечение следует проводить под тщательным врачебным наблюдением. При наличии факторов риска развития токсических эффектов следует регулярно определять пиковые и остаточные концентрации стрептомицина в сыворотке крови (проводить терапевтический лекарственный мониторинг). До начала и в процессе лечения следует регулярно контролировать функции VIII пары черепно-мозговых нервов (аудиограмма, calorические пробы) и почек. При первых признаках ото- или нефротоксического действия препарат отменяют. У людей, длительно соприкасающихся со стрептомицином (медицинский персонал, фармацевты, работники фармацевтических предприятий), может развиваться контактный дерматит. Во избежание этого следует соблюдать необходимые меры предосторожности (работать в перчатках и т.п.).

Дозы исчисляют в массовом (весовом) выражении или в единицах действия (ЕД); 1 ЕД равна 1 мкг химически чистого стрептомицина основания. С учетом плохого распределения аминогликозидов в жировой ткани, у пациентов, масса тела которых превышает идеальную более чем на 25%, суточную дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует уменьшить на 25%. У истощенных больных дозу увеличивают на 25%.

### **Канамицин (Kanamycin)**

Химическое название: 0-3-Амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1»6)-0-[6-амино-6-дезоксид-альфа-D-глюкопириназил-[1»4)]-2-дезоксид-D-стрептамина (в виде сульфата)

Брутто-формула:  $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$

Характеристика: Аминогликозидный антибиотик I поколения, противотуберкулезный препарат II ряда. Продуцируется лучистым грибом *Streptomyces kanamyceticus* или другими родственными микроорганизмами. Представляет собой комплекс из трех компонентов.

Выпускается в виде двух солей — канамицина моносульфата (таблетки для приема внутрь) и канамицина сульфата (поро-

шок/раствор для парентерального применения, пленки глазные).

Канамицина моносульфат — белый кристаллический порошок без вкуса и запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Устойчив в растворах щелочей.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное, противотуберкулезное.

Активно проникает через клеточную мембрану и необратимо связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса между матричной (информационной) РНК и 30S субъединицей рибосомы. В результате происходит ошибочное считывание информации с РНК и образуются неполноценные белки, полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок. Нарушает структуру и функции цитоплазматических мембран, вызывает гибель микробной клетки.

Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, в т.ч. штаммов, устойчивых к стрептомицину, ПАСК, изониазиду и другим противотуберкулезным средствам, кроме виомицина и капреомицина. Действует на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерии достаточно быстро приобретают устойчивость к канамицину; для лечения туберкулеза используется при устойчивости возбудителя к другим противотуберкулезным средствам I и II ряда (за исключением виомицина).

При приеме внутрь канамицина моносульфат плохо всасывается из ЖКТ (около 1%) и в неизменном виде почти полностью выделяется с фекалиями, всосавшаяся часть быстро выводится почками. Через изъязвленную или поврежденную слизистую оболочку кишечника и при наличии воспаления всасывается в больших количествах.

При в/м введении канамицина сульфат быстро и полностью всасывается и определяется в терапевтической концентрации в крови в течение 8 ч после введения. При в/в капельном введении канамицина сульфата терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 12 ч. После в/м или в/в введения в дозе 7,5 мг/кг  $C_{\max}$  составляет 22 мкг/мл. Связывание с белками плазмы низкое (менее 10%). Объем распределения 0,2–0,4 л/кг, у новорожденных до 0,68 л/кг. Проникает в жидкость абсцессов, содержимое каверн, перикардальную, плевральную, перитонеальную, синовиальную жидкости. Высокие

концентрации отмечаются в печени, легких и в почках (может накапливаться в корковом слое). Более низкие концентрации отмечаются в желчи, водянистой влаге, бронхиальном секрете и мокроте, в мышечной, костной и жировой тканях. В терапевтических концентрациях у взрослых канамицин не проходит через ГЭБ, у детей его концентрация в ликворе составляет 10–20% от уровня в плазме крови. При воспалении мозговых оболочек концентрация в ликворе составляет у взрослых 30–60%, у детей — более 50% от таковой в плазме крови. Может вызывать блокаду нервно-мышечной передачи (курареподобное действие). Метаболизму не подвергается.  $T_{1/2}$  у взрослых составляет 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч. Экскретируется путем клубочковой фильтрации, не подвергается реабсорбции в почечных канальцах. Выводится почками за 24–48 ч, при ненарушенной их функции не кумулирует. При почечной недостаточности в зависимости от степени нарушения функции почек  $T_{1/2}$  может увеличиваться до 70–100 ч, у больных муковисцидозом — укорачиваться до 1–2 ч. Концентрация в моче может превышать концентрацию в плазме крови в 10–20 раз, причем активность канамицина при щелочной реакции мочи значительно выше, чем при кислой. В небольших количествах выделяется с желчью. Выводится при гемодиализе (каждые 4–6 ч концентрация в плазме крови уменьшается на 50%) и в меньшей степени — при перитонеальном диализе (за 48–72 ч выводится примерно 25% дозы).

**Применение:** *Парентеральное введение:* Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными возбудителями, в т.ч. туберкулез в сочетании с другими противотуберкулезными средствами.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к другим аминогликозидам; неврит VIII пары черепно-мозговых нервов, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией.

**Ограничения к применению:** Ботулизм, миастения и паркинсонизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), нарушение функции печени и почек, дети первого месяца жизни и недоношенные.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Во время беременности применять только по жизненным показаниям (адекватных и строго контролируемых исследований у чело-

века не проведено). Проходит через плацентарный барьер, определяется в сыворотке крови плода в концентрациях, составляющих 16–50% от концентраций в сыворотке крови матери, определяется также в амниотической жидкости. В экспериментах на крысах и кроликах тератогенного эффекта не обнаружено. В опытах на крысах и морских свинках было показано, что при дозах 200 мг/кг/сут канамицин приводил к нарушению слуха у плодов. Оказывает ототоксическое действие на плод.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. В грудном молоке концентрация составляет 18 мкг/мл. Может оказывать влияние на микрофлору кишечника ребенка, однако вследствие низкой абсорбции из ЖКТ других осложнений у грудных детей не зарегистрировано.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов*

*чувств:* парестезия, судороги, мышечные подергивания, эпилептические припадки, головная боль, нейромышечная блокада (мышечная слабость, затруднение дыхания), сонливость, поражение VIII пары черепно-мозговых нервов (шум в ушах, ощущение «заложенности» ушей, снижение слуха, вплоть до полной глухоты, неустойчивость походки, несоординированность движений, головокружение).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, дисбактериоз, диарея, синдром мальабсорбции (при длительном приеме внутрь), нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия).

*Со стороны мочеполовой системы:* нарушение функции почек (увеличение/уменьшение частоты мочеиспускания, цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия, протеинурия, олигурия).

*Аллергические реакции:* лекарственная лихорадка, кожная сыпь, анафилактические реакции, астматические эпизоды.

**Лекарственное взаимодействие:** Недопустимо смешивать канамицин в одном шприце или одной инфузионной системе с бета-лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины), а также с гепарином вследствие физико-химической несовместимости. Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять

выведение канамицина из организма. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, стрептомицин, гентамицин, мономицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. Канамицин можно применять не ранее чем через 10–12 дней после окончания лечения этими антибиотиками. Не следует применять одновременно с виомицином, полимиксином В, метоксифлураном, амфотерицином В, ванкомицином, капреомицином и другими ото- и нефротоксичными средствами, а также с фуросемидом, этакриновой кислотой и другими диуретиками. При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза, в т.ч. метоксифлураном, курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магния сульфатом, полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада. Снижает эффективность антимиастенических препаратов (во время и после лечения канамицином требуется корректировка доз антимиастенических средств).

**Передозировка:** *Симптомы:* нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания, у детей грудного возраста — угнетение ЦНС (вялость, ступор, кома, глубокое угнетение дыхания).

*Лечение:* кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные средства (неостигмин п/к), атропин, симптоматическая терапия, при необходимости — ИВЛ. Гемодиализ, перитонеальный диализ при нарушении функции почек. Новорожденным проводят обменное переливание крови.

**Способ применения и дозы:** *В/м, в/в* капельно. В/м глубоко, взрослым — 1 г 1 раз в сутки ежедневно 5 или 6 раз в неделю, пациентам пожилого возраста или больным с почечной недостаточностью — не более 750 мг/сут; максимальная суточная доза 2 г. В/в капельно, 15 мг/кг/сут (30 мин), максимальная суточная доза 1 г. При необходимости препарат можно вводить 2 или 3 раза в неделю на поддерживающем этапе химиотерапии и при жестком мониторинге побочного действия.

**Меры предосторожности:** В связи с высокой токсичностью и быстрым развитием резистентности микроорганизмов при-

менение при других инфекциях (кроме туберкулеза) должно быть строго ограничено.

Новорожденным и недоношенным детям канамицин назначают только по жизненным показаниям, поскольку функции почек у них недостаточно развиты, что может приводить к увеличению  $T_{1/2}$  и проявлению токсического действия. Лечение следует проводить под тщательным врачебным наблюдением. При наличии факторов риска развития токсических эффектов следует регулярно определять пиковые ( $C_{max}$ ) и остаточные ( $C_{min}$ ) концентрации канамицина в сыворотке крови (проводить фармакокинетический 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 ее ежемесячный контроль у пациентов с повышенным риском. При нарушениях равновесия решать вопрос увеличения интервала между инъекциями. Активность выражают в единицах действия (ЕД); 1 ЕД соответствует активности 1 мкг канамицина А (основания).

С учетом плохого распределения аминогликозидов в жировой ткани, у пациентов, масса тела которых превышает идеальную более чем на 25%, суточную дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует уменьшить на 25%. У истощенных больных дозу увеличивают на 25%.

### **Амикацин (Amikacin)**

Химическое название: (S)-0-3-Амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-N1-(4-амино-2-гидрокси-1-оксобутил)-2-дезоксид-D-стрептамин (и в виде сульфата)

Брутто-формула:  $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$

Характеристика: Антибиотик группы аминогликозидов III поколения, противотуберкулезный препарат II ряда. Получен полусинтетическим путем из канамицина А.

Амикацина сульфат — аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен, легко растворим в воде.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — антибактериальное широкого спектра, противотуберкулезное, бактерицидное. Активно проникает через клеточную мембрану и необратимо связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса между матричной (информационной) РНК и 30S субъединицей рибосомы. В результате происходит ошибочное считывание информации с РНК, и образуются неполноценные белки. Полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок, что приводит к гибели микробной клетки. Активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий; оказывает бактериостатическое действие на *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к стрептомицину, изониазиду, ПАСК и другим противотуберкулезным ЛС (кроме виомицина и капреомицина). Резистентность развивается медленно, более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий сохраняют чувствительность к амикацину. Отмечается полная перекрестная резистентность к аминогликозидам I поколения, к остальным — частичная. Практически не всасывается из ЖКТ. Вводят в/в или в/м.  $C_{\max}$  достигается через 1 и 0,5 ч после в/м и в/в введения в дозе 7,5 мг/кг и составляет 21 и 38 мкг/мл соответственно. Терапевтическая концентрация (15–25 мкг/мл) сохраняется в течение 10–12 ч при в/м и в/в введении. Наряду с нетилмицином характеризуется наиболее предсказуемыми среди аминогликозидов  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$ . Связывание с белками плазмы 4–11%. Объем распределения 0,2–0,4 л/кг, у новорожденных до 0,68 л/кг. Легко проходит гистогематические барьеры, проникает в ткань легких, печени, миокарда, селезенки, в костную ткань, избирательно накапливается в корковом слое почек, распределяется во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, лимфу, плевральный, перикардиальный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, жидкость абсцессов. В низких концентрациях определяется в желчи, бронхиальном секрете, в мышечной и жировой ткани. Проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек — в большей степени. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в спинно-мозговой жидкости. Не метаболизируется.  $T_{1/2}$  у взрослых — 2–4 ч, у новорожденных —

5–8 ч. Почечный клиренс 79–100 мл/мин, при нарушении функции почек  $T_{1/2}$  увеличивается до 70–100 ч. Экскретируется в основном почками (65–94%) в неизменном виде путем клубочковой фильтрации, создает высокие концентрации в моче; в небольших количествах выделяется с желчью. Выводится при гемодиализе (каждые 4–6 ч концентрация в плазме крови уменьшается на 50%) и в меньшей степени — при перитонеальном диализе (за 48–72 ч выводится примерно 25% дозы).

При применении амикацина в большей степени выражено ототоксическое действие (слуховая часть VIII пары черепно-мозговых нервов поражается чаще вестибулярной), чем нефротоксическое. Вероятность проявления ототоксичности выше при нарушении функции почек и дегидратации, в т.ч. ожоговой. Однократное введение суточной дозы (80–100% от стандартной) позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к другим аминогликозидам; поражение слухового и вестибулярного аппарата нетуберкулезной этиологии, в т.ч. неврит слухового нерва, нарушение функции почек (почечная недостаточность, уремия, азотемия), тяжелые заболевания сердца и органов кроветворения.

**Ограничения к применению:** Миастения, паркинсонизм, дегидратация, пожилой возраст, период новорожденности, в т.ч. у недоношенных детей.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Применение при беременности возможно только по жизненным показаниям (адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено). Проходит через плаценту, обнаруживается в сыворотке крови плода в концентрации, составляющей примерно 16% от таковой в сыворотке крови матери, и амниотической жидкости. Может накапливаться в почках плода, оказывать нефро- и ототоксическое действие.

Выделяется с грудным молоком в небольших количествах. На время лечения следует отказаться от кормления грудью.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, парестезия, подергивание мышц, судороги, тремор, сонливость, нарушение нейро-мышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания, апноэ),

психоз, нарушения слуха (ощущение «закладывания» или шум в ушах, понижение слуха с уменьшением восприятия высоких тонов, необратимая глухота) и равновесия (нескоординированность движений, головокружение, неустойчивость).

**Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):** сердцебиение, артериальная гипотензия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, эозинофилия.

**Со стороны органов ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

**Со стороны мочеполовой системы:** поражение почек (альбинурия, гематурия, олигурия, почечная недостаточность).

**Аллергические реакции:** кожный зуд, крапивница, артралгия, отек Квинке, анафилактический шок.

**Прочие:** лекарственная лихорадка, болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).

**Лекарственное взаимодействие:** Отмечается физико-химическая несовместимость с пенициллинами, особенно карбенициллином. Фармацевтически несовместим с гепарином, цефалоспори́нами, тетрациклинами, амфотерицином В, хлортиазидом, эритромицином, нитрофурантоином, сульфадиазином, витаминами С и группы В, калия хлоридом. Проявляет синергизм с бета-лакта́мными антибиотиками в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, с тикарциллином, азлоциллином и пиперациллином. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, мономицин, тобрамицин, нетилмицин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. Амилорид уменьшает нефротоксичность амикацина (за счет снижения проникновения в проксимальные каналцы). При одновременном приеме с амфотерицином В, цефалотином, полимиксином, цисплатином, ванкомицином и налидиксовой кислотой возрастает риск нефротоксичности. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота) и цефалотин увеличивают ототоксичность. Индометацин при в/в введении уменьшает почечный клиренс амикацина и увеличивает его концентрацию в плазме и риск токсического действия. При одновременном применении со средствами для ингаляцион-

ного наркоза, курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магния сульфатом и полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада. Снижает эффективность антимиастенических препаратов (требуется корректировка их дозы).

Передозировка: **Симптомы:** токсические реакции, нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания, у детей грудного возраста — угнетение ЦНС (вялость, ступор, кома, глубокое угнетение дыхания).

**Лечение:** кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные средства (неостигмин п/к), м-холиноблокаторы (атропин), симптоматическая терапия, при необходимости — ИВЛ. Гемодиализ, перитонеальный диализ эффективны при нарушении функции почек, новорожденным проводят обменное переливание крови.

Способ применения и дозы: **В/м, в/в** (струйно, в течение 2 мин, или капельно, со скоростью 60 капель в минуту). Оптимальная доза для глубокого внутримышечного введения равна 15–20 мг/кг веса тела, обычно это от 750 мг до 1,0 г ежедневно, 5–6 раз в неделю. При необходимости препарат на поддерживающем этапе химиотерапии можно вводить 2 или 3 раза в неделю под строгим контролем побочных эффектов. Больным с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования в соответствии с клиренсом креатинина.

Меры предосторожности: Не следует смешивать в одном шприце или инфузионной системе с другими ЛС (возможно образование неактивных комплексных соединений).

Ежемесячный контроль креатинина и калия сыворотки крови у больных с низким риском осложнений и более частый контроль у пациентов с повышенным риском (пожилые, больные диабетом, ВИЧ-положительные и при почечной недостаточности). При снижении уровня калия следует контролировать содержание кальция и магния. Проводить аудиометрию и её ежемесячный мониторинг у больных с повышенным риском. При возникновении проблем решать вопрос об удлинении интервалов между инъекциями.

С осторожностью применять водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания и хорошей координации движений.

Особые указания: Перед применением следует определять чувствительность микроорганизмов.

Раствор для инъекций и инфузий готовят непосредственно перед использованием. Содержимое флакона (0,25–0,5 г) растворяют в 2–3 мл стерильной воды для инъекций; для в/в вливаний полученный раствор разводят в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

### Капреомицин (Capreomycin)

Эмпирическая формула:  $C_{24-25}H_{47-49}N_{13-14}O_{9-10}$ .

Характеристика: Противотуберкулезное средство, полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Представляет собой комплекс из 4 микробиологически активных компонентов, структура которых полностью не установлена. Смесь капреомицинов IA, IB, IIА и IIВ имеет примерное процентное отношение 25, 67, 3 и 6%. Капреомицин — белое вещество. Растворим в воде с образованием бесцветного раствора. Практически нерастворим в большинстве органических растворителей. Применяется в форме капреомицина сульфата.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — противотуберкулезное. Избирательно активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, локализующихся вне- и внутри клетки. Ингибирует синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов; отмечается перекрестная устойчивость к канамицину, виомицину и в некоторых случаях к амикацину и неомицину.

Практически не всасывается из ЖКТ (менее 1%). При в/м введении в дозе 1 г  $C_{max}$  в плазме (20–47 мг/л) достигается через 1–2 ч. После в/в одночасовой инфузии и дозе 1 г  $C_{max}$  составляет 30–50 мг/л. АУС при в/в и в/м введении одинакова. Не проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер. Не метаболизируется, экскретируется в неизменном виде, преимущественно почками (в течение 12 ч — 50–60% дозы) путем клубочковой фильтрации и в небольших количествах — с желчью. Концентрация в моче в течение 6 ч после введения в дозе 1 г составляет в среднем 1,68 мг/мл.  $T_{1/2}$  составляет 3–6 ч. У пациентов с нормальной функцией почек не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение

30 дней. При нарушении функции почек  $T_{1/2}$  увеличивается и проявляется тенденция к кумуляции.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, детский возраст (безопасность и эффективность применения не определены).

**Ограничения к применению:** Поражение VIII пары черепно-мозговых нервов (может вызывать слуховые и вестибулярные расстройства), миастения, паркинсонизм, дегидратация (может возрастать риск токсического действия из-за повышенных концентраций в сыворотке крови), нарушение функции почек (вследствие нефротоксического действия), пожилой возраст.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Противопоказано при беременности (капреомицин проходит через плаценту, адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено). На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание (неизвестно, проникает ли капреомицин в грудное молоко).

В опытах на крысах, получавших суточные дозы 50 мг/кг (3,5 дозы для человека), показано тератогенное действие, проявлявшееся в появлении у некоторых животных изогнутых ребер.

**Побочные действия:** *Со стороны мочеполовой системы:* нефротоксичность — токсический нефрит, повреждение почек с некрозом канальцев, дизурия (увеличение/уменьшение частоты мочеиспускания или количества мочи), почечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови более 20–30 мг/100 мл (46%) и креатинина в сыворотке крови, цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия.

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* необычная усталость или слабость, сонливость, нервно-мышечная блокада, затруднение дыхания (вследствие понижения тонуса дыхательных мышц) вплоть до остановки дыхания; ототоксичность — понижение слуха (субклиническое — 11%, клинически выраженное — 3%), в т.ч. необратимое, шум, звон, гудение или ощущение «закладывания» в ушах; вестибулотоксичность — нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение.

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, анорексия, жажда, гепатотоксичность с нарушением функциональных показателей печени (особенно на фоне заболеваний печени в анамнезе).

**Аллергические реакции:** макуло-папулезная кожная сыпь, зуд, покраснение кожи, лихорадка.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):** аритмия (вследствие электролитных нарушений), лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия (5%), тромбоцитопения.

**Прочие:** нарушение электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия; миалгия; болезненность, инфильтрация, развитие стерильных абсцессов или повышенная кровоточивость в месте введения.

**Лекарственное взаимодействие:** Ванкомицин и цисплатин повышают вероятность проявления ото- и нефротоксического действия. Несовместим с препаратами, оказывающими ототоксическое (аминогликозиды, полимиксины, фуросемид, этакриновая кислота) и нефротоксическое (аминогликозиды, полимиксины, метоксифлуран) действие и вызывающими нервно-мышечную блокаду (аминогликозиды, полимиксины, диэтиловый эфир и галогенсодержащие углеводороды для ингаляционного наркоза, цитратные консерванты крови). Миорелаксантный эффект ослабляется неостигмином.

**Передозировка:** **Симптомы:** нарушение функции почек, вплоть до острого некроза канальцев (риск повышается у пожилых, на фоне исходной дисфункции почек, обезвоживания), повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепно-мозговых нервов, нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания (особенно при быстром в/в введении), электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия).

**Лечение:** проводится с учетом возможности передозировки нескольких препаратов и их взаимодействия — назначение активированного угля, промывание желудка, симптоматическая терапия: поддержание дыхания и кровообращения, гидратация, обеспечивающая отток мочи на уровне 3–5 мл/кг/ч (при нормальной функции почек); для купирования нервно-мышечной блокады, в т.ч. угнетения дыхания и апноэ — введение антихолинэстеразных средств, препаратов кальция, проведение гемодиализа (особенно у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек); необходим мониторинг водно-электролитного баланса и клиренса креатинина.

**Способ применения и дозы:** Только **парентерально: в/м** (глубоко в мышцу) или **в/в капельно** (в течение 60 мин). Для в/м введе-

ния 1 г предварительно растворяют в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций; для в/в инфузии дополнительно разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Обычная доза — 1 г 1 раз в сутки, ежедневно в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Максимальная суточная доза — не более 20 мг/кг. При необходимости препарат можно вводить 2 или 3 раза в неделю на поддерживающем этапе химиотерапии под жестким мониторингом побочных эффектов. На фоне нарушения функции почек: при С1 креатинина менее 110, 100, 80 и 60 мл/мин — по 13,9; 12,7; 10,4 и 8,16 мг/кг соответственно каждые 24 ч, менее 50 и 40 мл/мин — по 7,01 и 5,87 мг/кг каждые 24 ч или по 14,0 и 11,7 мг/кг каждые 48 ч соответственно, менее 30, 20 и 10 мл/мин — по 4,72; 3,58 и 2,43 мг/кг каждые 24 ч или по 9,45; 7,16 и 4,87 мг/кг каждые 48 ч, либо по 14,2; 10,7 и 7,3 мг/кг каждые 72 ч соответственно; при С1 креатинина, равном 0, — по 1,29 мг/кг каждые 24 ч или 2,58 мг/кг каждые 48 ч, или 3,87 мг/кг каждые 72 ч.

Меры предосторожности: Назначение возможно после определения чувствительности штамма.

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, почечная недостаточность). 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 развитии дисбаланса — решать вопрос об увеличении интервала между инъекциями.

Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне средств, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного прекращения нервно-мышечной блокады в послеоперационном периоде). Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции пропущенную дозу вводят как можно ско-

рее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

## **Офлоксацин (Ofloxacin)**

Химическое название: (±)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3,-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота

Брутто-формула:  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

Характеристика: Антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения. Кристаллический порошок слегка желтоватого цвета, без запаха, горького вкуса. Мало растворим в воде и спирте.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — антибактериальное, бактерицидное. Ингибирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II и IV), нарушает процесс суперспирализации и сшивки разрывов ДНК, угнетает деление клеток, вызывает структурные изменения цитоплазмы и гибель микроорганизмов. Полностью всасывается из ЖКТ (около 95%), абсолютная биодоступность — 96%.  $C_{max}$  достигается через 1–2 ч, зависит от дозы: после приема внутрь 100, 300 и 600 мг она составляет 1, 3, 4 и 6,9 мг/л. С белками плазмы связывается около 25%. Кажущийся объем распределения 100 л.  $T_{1/2}$  (независимо от дозы) — 4,5–7 ч. Проникает в клетки (лейкоциты, альвеолярные макрофаги) большинства органов и тканей, создает высокие концентрации в моче, желчи, слюне, мокроте, секрете предстательной железы, почках, печени, желчном пузыре, коже, легких, проходит через ГЭБ и плацентарный барьер. В печени (около 5%) превращается в N-оксид офлоксацина и деметилофлоксацин. Выводится преимущественно почками в неизменном виде (80–90%); небольшая часть выделяется с желчью, фекалиями, грудным молоком (внепочечный клиренс составляет менее 20%). После однократного применения внутрь 200 мг в моче обнаруживается в течение 20–24 ч. При заболеваниях печени и/или почек экскреция может замедляться. Повторное назначение не приводит к кумуляции.

Имеет широкий спектр действия. Влияет преимущественно на грамотрицательные и некоторые грамположительные микроорганизмы. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Возможна перекрестная резистентность бактерий к офлоксацину и др. фторхинолонам. Спектр дей-

ствия включает *Mycobacterium tuberculosis* (включая мультирезистентные штаммы).

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к другим фторхинолонам, хинолонам), нарушение функции ЦНС с понижением порога судорожной готовности (после черепно-мозговой травмы, инсульта, воспалительных процессов ЦНС), беременность, кормление грудью. С осторожностью — детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Побочные действия: Диспепсия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, сухость во рту, псевдомембранозный колит; головокружение, головная боль, бессонница, беспокойство, снижение скорости реакций, возбуждение, повышение внутричерепного давления, тремор, судороги, ночные кошмары, галлюцинации, психоз, парестезия, фобии, нарушение координации движений, вкуса, обоняния, зрения, диплопия, расстройства цветового восприятия, потеря сознания, транзиторное повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в плазме крови, кардиоваскулярный коллапс, острый интерстициальный нефрит, нарушение выделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом), гепатит, желтуха, васкулит, тендинит, миалгия, артралгия, вагинит, гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения, включая тромбоцитопеническую пурпуру, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, дисбактериоз, суперинфекция, фотосенсибилизация, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, в т.ч. ларингеальный, фарингеальный, лица, голосовых связок, бронхоспазм, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический некроз кожи, анафилактический шок).

Лекарственное взаимодействие: Антациды (препараты кальция и магния), железа сульфат, солевые слабительные, сукральфат, цинк уменьшают всасывание и снижают активность (интервал между приемами должен быть не менее 2 ч), пробенецид, циметидин, фуросемид и метотрексат тормозят выведение и могут повышать токсичность. Увеличивает концентрацию глибенкламида. Не следует смешивать в растворе с гепарином (риск преципитации).

Передозировка: **Симптомы:** сонливость, тошнота, рвота, головокружение, дезориентация, заторможенность, спутанность сознания.

**Лечение:** промывание желудка, поддержание жизненно важных функций.

Способ применения и дозы: **Внутрь**, с небольшим количеством воды; взрослым — по 400 мг 2 раза в сутки. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 600–800 мг три раза в неделю.

Меры предосторожности: После исчезновения клинических признаков лечение продолжают 2–3 дня. С осторожностью назначают пациентам с атеросклерозом сосудов головного мозга. Необходимо постоянное наблюдение при комбинированном применении с инсулином, кофеином, теофиллином, циметидином, циклоспорином, НПВС, пероральными антикоагулянтами и лекарствами, метаболизирующимися при участии цитохрома P450.

У детей применяется только при угрозе жизни (из-за риска развития побочных эффектов). При быстром в/в введении возможно понижение АД. В период лечения не следует подвергаться солнечному или УФ облучению, рекомендуется воздерживаться от деятельности, требующей быстроты психомоторных реакций (вождение транспорта, работа с потенциально опасными механизмами) и приема алкоголя.

## Левофлоксацин (Levofloxacin)

Химическое название: (-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат

Брутто-формула:  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

Характеристика: Синтетическое химиотерапевтическое средство, фторированный карбоксихинолон, свободный от примесей S-энантиомер рацемического соединения — ЛС офлоксацина. Светлый от желтовато-белого до желто-белого цвета кристаллический порошок или кристаллы. Молекулярная масса 370,38. Легко растворим в воде при pH 0,6–6,7. Молекула существует в виде амфиона при значениях pH, соответствующих среде тонкого кишечника. Обладает способностью к образованию стабильных соединений с ионами многих металлов. Способность к образованию хелатных соединений *in*

*in vitro* убывает в следующем порядке:  
 $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$ .

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. Обладает широким спектром действия. Ингибирует бактериальную топоизомеразу IV и ДНК-гиразу (топоизомеразы II типа) — ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. В концентрациях, эквивалентных или несколько превышающих подавляющие концентрации, чаще всего оказывает бактерицидное действие. *In vitro* резистентность к левофлоксацину, возникающая в результате спонтанных мутаций, формируется редко (10<sup>9</sup>–10<sup>10</sup>). Несмотря на то что между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдалась перекрестная резистентность, некоторые устойчивые к другим фторхинолонам микроорганизмы могут быть чувствительны к левофлоксацину.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, абсолютная биодоступность таблеток 500 мг и 750 мг левофлоксацина составляет 99%.  $C_{max}$  достигается через 1–2 ч. При одновременном приеме с пищей незначительно увеличивается время достижения  $C_{max}$  (на 1 ч) и незначительно снижается  $C_{max}$  (на 14%), таким образом, левофлоксацин можно назначать вне зависимости от приема пищи. После в/в однократного введения здоровым добровольцам в дозе 500 мг (инфузия в течение 60 мин)  $C_{max}$  составляла  $6,2 \pm 1,0$  мкг/мл, при дозе 750 мг (инфузия в течение 90 мин) —  $11,5 \pm 4,0$  мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер и предсказуема при однократном и повторном введении внутрь и в/в. Постоянная концентрация в плазме достигается через 48 ч при приеме 500–750 мг 1 раз в сутки. При многократном введении здоровым добровольцам значения  $C_{max}$  составляли: при пероральном введении 500 мг/сут —  $5,7 \pm 1,4$  мкг/мл, 750 мг/сут —  $8,6 \pm 1,9$  мкг/мл; при в/в введении 500 мг/сут —  $6,4 \pm 0,8$  мкг/мл, 750 мг/сут —  $12,1 \pm 4,1$  мкг/мл. Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому после приема внутрь в эквивалентной дозе.

Широко распределяется в тканях организма, хорошо проникает в ткань легких (концентрация в легких в 2–5 раз выше концентрации в плазме). *In vitro* в диапазоне концентраций, соответствующих клиническим значениям (1–10 мкг/мл),

связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) составляет 24–38% и не зависит от концентрации левофлоксацина.

Стереохимически стабилен в плазме и в моче, не превращается в свой энантиомер, D-офлоксацин. В организме практически не метаболизируется. Выводится преимущественно в неизменном виде с мочой (около 87% дозы в течение 48 ч), незначительные количества — с фекалиями (менее 4% за 72 ч). Менее 5% определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной специфической фармакологической активностью.  $T_{1/2}$  составляет 6–8 ч после однократного или повторных введений внутрь или в/в.

Общий Cl составляет 144–226 мл/мин, почечный Cl — 96–142 мл/мин, экскреция осуществляется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Одновременное применение циметидина или пробенецида приводит к снижению почечного Cl соответственно на 24 и 35%, что свидетельствует о секреции левофлоксацина проксимальными отделами канальцев.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность (в т.ч. к другим хинолонам).

**Ограничения к применению:** Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не определены); следует иметь в виду, что левофлоксацин вызывает артропатию и остеохондроз у молодых растущих животных различных видов. С осторожностью: диагностированные или предполагаемые заболевания ЦНС, сопровождающиеся предрасположенностью к судорогам или снижением порога судорожной готовности (эпилепсия, тяжелый церебральный атеросклероз); наличие других факторов риска развития судорог или снижения порога судорожной готовности (одновременный прием некоторых лекарственных средств, нарушение функции почек); одновременное лечение кортикостероидами (повышенный риск развития тендинита), недостаточность глюкозо 6-фосфатдегидрогеназы (возможен гемолиз).

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Применение при беременности возможно только в случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватные строго контролируемые исследования безопасности применения у беременных женщин не проводились). Кормящим женщинам следует прекратить либо грудное

вскармливание, либо прием левофлоксацина (учитывая значимость лекарства для матери).

Побочные действия: Расстройства ЖКТ. Со стороны ЦНС: головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение. Аллергические реакции, фоточувствительность. Возможно удлинение интервала QT, разрывы сухожилий, периферическая нейропатия.

Лекарственное взаимодействие: Ослабляют эффект, снижая всасывание из ЖКТ и системную концентрацию: сукральфат, магний- и алюминийсодержащие антацидные средства, соли железа, цинксодержащие поливитамины, диданозин (жевательные/растворимые таблетки и детские порошки для приготовления пероральных растворов) — необходимо соблюдать интервал не менее 2 ч между приемом вышеперечисленных средств и левофлоксацина.

В клинических исследованиях на здоровых добровольцах не отмечено значимого лекарственного взаимодействия между левофлоксацином и теофиллином. Однако, поскольку одновременное применение теофиллина с другими хинолонами сопровождалось увеличением  $T_{1/2}$  и сывороточной концентрации теофиллина и последующим увеличением риска теофиллин-зависимых побочных реакций, при одновременном применении левофлоксацина и теофиллина необходимо проведение тщательного мониторинга уровня теофиллина и соответствующая коррекция дозы. Побочные реакции, в т.ч. судороги, могут возникать вне зависимости от повышения сывороточной концентрации теофиллина.

НПВС могут повышать риск стимуляции ЦНС и возникновения судорог.

У больных диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, на фоне приема левофлоксацина возможны гипо- и гипергликемические состояния (рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови).

Передозировка: У мышей, крыс, собак и обезьян после введения высоких доз левофлоксацина наблюдались следующие симптомы: атаксия, птоз, снижение локомоторной активности, одышка, протрация, тремор, судороги. Дозы, превышающие 1500 мг/кг внутрь и 250 мг/кг в/в значительно повышали смертность у грызунов.

**Лечение** острой передозировки: промывание желудка, адекватная гидратация. Не выводится путем диализа, специфического антидота не существует.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь, в/в.* Внутрь: безотносительно к приему пищи, 250–750 мг 1 раз в сутки. В/в: капельно медленно 250–750 мг каждые 24 ч (дозу 250–500 мг вводят в течение 60 мин, 750 мг – в течение 90 мин). Возможен последующий переход на пероральный прием в той же дозе.

**Меры предосторожности:** Сообщалось о возникновении судорог и токсических психозов у пациентов, получавших хинолоны, в т.ч. левофлоксацин. Хинолоны могут также вызывать повышение внутричерепного давления и стимуляцию ЦНС с появлением тремора, беспокойства, тревоги, спутанности сознания, галлюцинаций, паранойи, депрессии, нарушений сна, редко — суицидальных мыслей и действий; эти явления могут возникнуть после приема первой дозы.

Сообщалось о развитии тяжелых и фатальных реакций гиперчувствительности и анафилактических реакций на фоне приема хинолонов, в т.ч. левофлоксацина, часто развивающихся после введения первой дозы.

Сообщалось о случаях разрыва сухожилий плеча, руки, ахиллова сухожилия, потребовавших хирургического лечения или приводивших к длительному нарушению функции конечности, у пациентов, получавших хинолоны, в т.ч. левофлоксацин. Разрыв сухожилий возможен как в период терапии хинолонами (в т.ч. левофлоксацином), так и после завершения лечения.

С осторожностью назначается при почечной недостаточности; поскольку выведение левофлоксацина может быть снижено, тщательное клиническое наблюдение и соответствующие лабораторные исследования должны быть проведены до начала и на протяжении терапии. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин рекомендовано назначать препарат в дозах 750–1000 мг три раза в неделю.

У пациентов, подвергшихся воздействию прямых солнечных лучей в период лечения лекарственными средствами хинолонового ряда, наблюдались фототоксические реакции средней и тяжелой степени.

На фоне приема хинолонов, в т.ч. левофлоксацина, отмечалось увеличение интервала QT на электрокардиограмме и ред-

кие случаи аритмии. Не рекомендуется назначать левофлоксацин одновременно с другими средствами, удлиняющими интервал QT, в т.ч. антиаритмическими средствами IA и III класса.

Как и при приеме других хинолонов, сообщалось об изменениях (нарушениях) уровня глюкозы в крови, включая симптоматическую гипер- и гипогликемию, в большинстве случаев это наблюдалось у больных диабетом, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин.

Особые указания: До начала терапии следует провести соответствующие тесты для идентификации возбудителя заболевания и оценки чувствительности к левофлоксацину.

## **Моксифлоксацин (Moxifloxacin)**

Химическое название: 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида)

Брутто-формула:  $C_{21}H_{24}FN_3O_4$

Характеристика: Антибактериальное средство группы фторхинолонов IV поколения. Моксифлоксацина гидрохлорид — желтоватое или желтое кристаллическое вещество. Отличается от других фторхинолонов наличием в структуре молекулы метокси-группы в положении 8 и бициклоамин в положении 7.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. Ингибирует топоизомеразу II (ДНК-гираза) и топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. Нарушает синтез ДНК микробной клетки, оказывает бактерицидное действие.

Присутствие метокси-группы в положении 8 способствует повышению активности и снижению возникновения резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение дополнительного кольца в 7 положении предупреждает активный выброс (эффлюкс) фторхинолонов из клетки, связанный с генами *NorA* или *pmfA*, наблюдаемый у определенных грамположительных бактерий.

Моксифлоксацин активен (как *in vitro*, так и по результатам клинических исследований при лечении ряда инфекций) в отношении большинства штаммов микроорганизмов.

Перекрестная резистентность между моксифлоксацином и другими классами противомикробных средств (включая макролиды, бета-лактамы антибиотики, аминогликозиды, тетрациклины) не известна.

Резистентность к моксифлоксацину *in vitro* развивается медленно и связана с многоступенчатыми мутациями. Резистентность к моксифлоксацину *in vitro* у грамположительных бактерий встречается с частотой от  $1,8 \cdot 10^9$  до  $1 \cdot 10^{11}$  и менее.

При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ (прием очень жирной пищи не влияет на всасывание), абсолютная биодоступность составляет почти 90%.  $C_{\max}$  после однократного приема внутрь 400 мг моксифлоксацина составляет  $3,1 \pm 1,0$  мг/л ( $n = 372$ ), при многократном приеме —  $4,5 \pm 0,5$  мг/л ( $n = 15$ ). Плазменная концентрация повышается пропорционально дозе в диапазоне доз до 1200 мг (максимальная однократная тестируемая доза при пероральном приеме).  $T_{1/2}$  из плазмы составляет  $12 \pm 1,3$  ч, равновесное состояние достигается после по крайней мере трех дней приема (ежедневно по 400 мг). Связывание с белками сыворотки составляет около 50% и не зависит от концентрации вещества. Объем распределения —  $1,7-2,7$  л/кг. Хорошо распределяется по тканям и жидкостям организма, при этом концентрации в тканях часто превышают концентрацию вещества в плазме. После приема внутрь или в/в введения в дозе 400 мг моксифлоксацин определяется в слюне, слизистой оболочке носа, бронхов и носовых пазух, в подкожных тканях, скелетных мышцах и др. Высокие концентрации, превышающие уровень моксифлоксацина в крови, создаются в слизистой оболочке бронхов (соотношение концентраций ткань/плазма  $1,7 \pm 0,3$ ), альвеолярных макрофагах ( $21,2 \pm 10,0$ ), жидкости, покрывающей дыхательный эпителий ( $8,7 \pm 6,1$ ), слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи ( $2,0 \pm 0,3$ ) и др. Измерение концентраций проводилось через 3 ч после приема однократной дозы 400 мг (за исключением измерений в пазухах, которые проводились через 5 дней после приема). Скорость элиминации моксифлоксацина из тканей обычно параллельна скорости элиминации из плазмы. Метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух неактивных метаболитов —

сульфата (M1) и глюкуронида (M2). M1 составляет примерно 38% дозы и выводится преимущественно с фекалиями, M2 — 14% дозы, экскретируется только с мочой. Примерно 45% моксифлоксацина выводится в неизменном виде (из них примерно 20% с мочой, около 25% с фекалиями).

Моксифлоксацин не вызывает фотосенсибилизации.

У пациентов, получавших моксифлоксацин, наблюдалось удлинение интервала QT на ЭКГ.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность (в т.ч. к другим хинолонам), возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не определены; следует иметь в виду, что моксифлоксацин вызывает артропатию у молодых растущих животных).

**Ограничения к применению:** Синдром удлинения интервала QT; некорректируемая гипокалиемия; одновременное использование антиаритмических средств IA класса (хинидин, прокаинамид) или III класса (амиодарон, соталол); заболевания ЦНС, предрасполагающие к возникновению судорожных припадков; эпилепсия; выраженная печеночная недостаточность.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** При беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (Учитывая, что моксифлоксацин может проникать в грудное молоко кормящих женщин и вызывать серьезные побочные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, кормящим женщинам следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение моксифлоксацина (учитывая важность лекарства для матери)).

**Побочные действия:** Расстройства ЖКТ. Со стороны ЦНС: головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение. Аллергические реакции, диарея, светочувствительность. Описаны случаи удлитения интервала QT при назначении моксифлоксацина

**Лекарственное взаимодействие:** Не наблюдалось клинически значимого влияния моксифлоксацина на фармакокинетику следующих лекарственных средств: итраконазол, теофиллин, варфарин, дигоксин, пероральные контрацептивы. Не оказывали достоверного влияния на фармакокинетику моксифлоксацина итраконазол, теофиллин, варфарин, дигоксин, пробенецид, морфин, ранитидин, кальций (в виде добавки к

рациону питания). Антациды и железосодержащие средства значительно снижают биодоступность моксифлоксацина (как и других хинолонов).

При одновременном применении с кортикостероидами возрастает риск развития тендовагинита или разрыва сухожилия. Антациды, сукральфат, катионы металлов, мультивитамины и др. могут снижать всасывание хинолонов вследствие образования хелатных комплексов, в результате значительно снижают концентрацию хинолонов в плазме. Моксифлоксацин следует принимать внутрь по крайней мере за 4 ч до или спустя 8 ч после приема магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, сукральфата, катионов металлов, например, железа, мультивитаминных препаратов, содержащих цинк.

Раствор моксифлоксацина совместим со следующими растворами: 0,9% натрия хлорид, 1М натрия хлорид, 5% декстроза, вода для инъекций, 10% декстроза, раствор Рингер-лактат.

Передозировка: **Лечение** острой передозировки: промывание желудка, адекватная гидратация, мониторинг ЭКГ (в связи с возможностью удлинения интервала QT), симптоматическая терапия. Применение активированного угля целесообразно только в случае передозировки при приеме внутрь.

Способ применения и дозы: **Внутрь, в/в** (инфузия в течение 60 мин), 400 мг 1 раз в сутки.

Меры предосторожности: На фоне моксифлоксацина возможно увеличение интервала QT, поэтому следует с осторожностью назначать его пациентам, получающим одновременно другие препараты, также удлиняющие интервал QT (цизаприд, эритромицин, нейролептики, трициклические антидепрессанты), т.к. нельзя исключить аддитивный эффект.

С осторожностью назначают на фоне антиаритмических средств IA класса (хинидин, прокаинамид) или III класса (амиодарон, соталол).

Применение хинолонов связано с возможным риском развития судорожных припадков, а также др. нарушений со стороны ЦНС (головокружение, спутанность сознания, тремор, галлюцинации, депрессия и редко — суицидальные мысли или действия). Эти реакции могут наблюдаться после первого приема препарата. Аналогично другим хинолонам, моксифлоксацин следует использовать с осторожностью при наличии или подозрении на заболевания ЦНС (в т.ч. выраженный церебральный артериосклероз, эпилепсия) или при наличии

других факторов, предрасполагающих к возникновению судорог или снижению судорожного порога.

Особые указания: До начала лечения следует провести соответствующие тесты для идентификации микроорганизмов, вызвавших заболевание, и оценки чувствительности к моксифлоксацину.

## **Гатифлоксацин (Gatifloxacin)**

Брутто-формула:  $C_{19}H_{22}FN_3O_4$

Характеристика: Антибактериальное средство группы фторхинолонов.

Фармакология: Бактерицидный. Действует путем подавления А – подгруппы ДНК гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК. Подвержен метаболизму в малой степени, выделяется преимущественно с мочой в неизменном виде, количество метаболитов не превышают 1%. Небольшое количество (5%) выделяется и с калом.

Гатифлоксацин быстро всасывается из ЖКТ и обладает биодоступностью 96%. Не должен назначаться в течение 4 часов после приема препаратов, содержащих двухвалентные катионы (железо, магний, цинк, витамины, диданозин, сукралфат). Не взаимодействует с молоком и с кальцием.

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 в легких выше, чем в сыворотке крови.

Применение при беременности и кормлении грудью: Фторхинолоны не рекомендуются в период грудного вскармливания из-за вероятности развития артропатий. Опыты на животных подтвердили развитие артропатии и деструкции суставных хрящей у недоношенных.

Противопоказания: Беременность, непереносимость ципрофлоксацина.

Побочные действия: Расстройства ЖКТ. Головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение. Аллергические реакции, светочувствительность, разрывы сухожилий (более частые у пожилых мужчин, принимающих одновременно кортикостероидные препараты).

**Лекарственное взаимодействие:** Гатифлоксацин потенцирует удлинение интервала QT, поэтому его не следует назначать больным, принимающим антиаритмические средства IA 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 терфенодин, цизаприд, эритромицин, пентамидин, фенотиазины, трициклические антидепрессанты).

**Сукралфаты:** снижение абсорбции фторхинолонов из-за связывания с ионами алюминия, содержащимися в сукралфате.  
**Антациды (магний, алюминий, кальций, магний – алюминевый буфер в диданозиде):** связываются с фторхинолонами, 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 дву- и трехвалентных катионов (например, железо и цинк) формируют соединения фторхинолона с железом, что приводит к снижению всасывания препарата.

**Мексилетин:** квинолоны способны ингибировать активность цитохрома P450 1A2, что приводит к повышению концентрации мексилетина.

**Варфарин:** описаны случаи повышения антикоагуляционной активности варфарина в присутствии ципрофлоксацина.

**Способ применения и дозы:** Таблетки по 200 или 400 мг. Ампулы (20 или 40 мл) или мягкие емкости (200 или 400 мл) с водным или 5% раствором декстрозы для внутривенного введения, эквивалентные 200 и 400 мг препарата. Обычная доза – 400 мг/сутки.

**Меры предосторожности:** Дозы препарата должны быть снижены у больных с почечной недостаточностью. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 400 мг три раза в неделю.

## **Этионамид (Ethionamide)**

**Химическое название:** 2-Этил-4-пиридинкарботиоамид

**Брутто-формула:**  $C_8H_{10}N_2S$

**Характеристика:** Тиоамид, производное изоникотиновой кислоты. Противотуберкулезный препарат II ряда. Желтый кристаллический порошок со слабым или умеренным запахом серы. Не гигроскопичен. Практически нерастворим в воде и эфире; трудно растворим в этиловом и метиловом спирте, пропиленгликоле; растворим в ацетоне, дихлорэтано; свободно растворим в пиридине. Молекулярная масса 166,25.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — противотуберкулезное. Антагонист никотиновой кислоты. Подавляет синтез пептидов и миколовых кислот микобактерий. Оказывает бактериостатическое действие. Более активен в кислой среде. Действует на вне- и внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis* (в т.ч. на штаммы, устойчивые к изониазиду и стрептомицину). В высоких концентрациях действует на *Mycobacterium leprae* и некоторые атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium*). Усиливает фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. Тормозит развитие резистентности к другим противотуберкулезным средствам. В процессе лечения быстро возникает устойчивость микроорганизмов, бактериостатическая активность снижается. Отмечается полная перекрестная резистентность к протионамиду, частичная — к тиоацетазону.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность около 100%.  $C_{\max}$  после однократного приема в дозе 500 мг составляет 2,2 мкг/мл и достигается через 1,8 ч. Связывание с белками плазмы низкое (10%). Широко распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма, включая печень, почки, селезенку, спинно-мозговую жидкость. Объем распределения — 2,8 л/кг. Концентрации в органах и спинно-мозговой жидкости почти равны концентрациям в плазме крови. Метаболизируется в печени до фармакологически активного сульфоксида и неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  составляет 2–3 ч. С мочой экскретируется 1% неизмененного этионамида, до 5% — в виде активных и остальная часть — в виде неактивных метаболитов.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к изониазиду, пиразинамиду, никотиновой кислоте и другим схожим по химической структуре ЛС, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения, хронический алкоголизм, почечная недостаточность.

**Ограничения к применению:** Сахарный диабет, эпилепсия, заболевания печени вне обострения (возрастает риск гепатотоксичности).

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Противопоказано при беременности. Этионамид проходит через плаценту. В экспериментальных исследованиях на животных (кролики, крысы) продемонстрированы тератогенные эффекты при дозах, превышающих рекомендованные для человека.

На время лечения рекомендуется отказаться от грудного вскармливания (неизвестно, проникает ли этионамид в грудное молоко).

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* неврологические и психические нарушения — головная боль, парестезия, судороги, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, сонливость или бессонница, слабость, депрессия, галлюцинации, возбуждение, психоз, периферический неврит, неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов ЖКТ:* анорексия, металлический привкус во рту, стоматит, гиперсаливация, отрыжка с тухлым запахом, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, метеоризм, нарушение функции печени (гепатотоксичность вплоть до развития гепатита).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушение кроветворения (тромбоцитопения).

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит.

*Прочие:* гинекомастия, дисменорея, импотенция, гипотиреозидизм, эпизоды гипогликемии у больных сахарным диабетом, гиповитаминоз В<sub>6</sub>, снижение массы тела, артралгия, фотосенсибилизация.

**Лекарственное взаимодействие:** При использовании одновременно с другими противотуберкулезными средствами проявляется синергизм по отношению к главному действию. При одновременном приеме с циклосерином повышается риск развития нейротоксических эффектов, в частности судорог (особенно у больных, имеющих неврологические заболевания в анамнезе), с изониазидом, рифампицином и пиперазином, ПАСК — риск гепатотоксичности. Усиливает токсический эффект алкоголя.

Способ применения и дозы: *Внутрь*, через 30 мин после еды, запивая молоком или апельсиновым соком. Максимальная оптимальная доза 15 – 20 мг/кг / сутки. Взрослым: по 250 мг 3–4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 1,0 г; больным старше 60 лет, при массе тела менее 50 кг — по 250 мг 2 раза в сутки. Детям старше 14 лет: суточная доза — из расчета 10–20 мг/кг/сут, но не более 750 мг/сут.

Меры предосторожности: Перед лечением необходимо исследование ЖКТ и функции печени, а также определение чувствительности выделенного штамма микобактерий. Во время лечения следует каждые 2–4 недели контролировать уровень активности печеночных трансаминаз, проводить офтальмологическое обследование, пациентам с сахарным диабетом — регулярно определять уровень гликемии. Желателен периодический контроль функции щитовидной железы.

При совместном применении с пиразинамидом необходим более частый контроль функции печени. Совместное применение с протионамидом нецелесообразно из-за наличия перекрестной резистентности микобактерий туберкулеза к этим ЛС. Следует избегать одновременного применения с ЛС, обладающими гепатотоксическим действием.

Для предупреждения побочного действия этионамид следует сочетать с никотинамидом (по 0,1 г 2–3 раза в сутки) и витамином В<sub>6</sub> (1–2 мл 5% раствора в/м).

На время лечения следует воздержаться от употребления алкоголя. С осторожностью применять водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания.

## **Протионамид (Protionamide)**

Химическое название: 2-Пропил-4-пиридинкарботиоамид

Брутто-формула: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S

Характеристика: Тиоамид, производное изоникотиновой кислоты. Противотуберкулезный препарат II ряда. Желтое кристаллическое вещество. Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире и хлороформе, растворим в этиловом и метиловом спирте.

Фармакология: *Фармакологическое действие* — противотуберкулезное. Блокирует синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза; обладает свойствами антагониста

никотиновой кислоты. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки. Оказывает бактериостатическое действие. Активен, особенно в кислой среде, в отношении быстро и медленно размножающихся *Mycobacterium tuberculosis*, расположенных вне- и внутриклеточно. В высоких концентрациях действует на *Mycobacterium leprae* и некоторые атипичные микобактерии. Усиливает фагоцитоз в очаге специфического воспаления. В процессе лечения быстро возникает устойчивость микроорганизмов, отмечается полная перекрестная резистентность к этионамиду. Тормозит развитие резистентности к другим противотуберкулезным средствам. Переносится лучше, чем этионамид.

Быстро всасывается из ЖКТ,  $C_{\max}$  в крови достигается через 2–3 ч после приема внутрь. Легко проникает в здоровые и патологически измененные ткани (туберкулезные очаги, в т.ч. инкапсулированные, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спинно-мозговую жидкость при менингите), проникает через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени, частично превращается в сульфоксид, обладающий туберкулостатической активностью.  $T_{1/2}$  составляет 2–3 ч. Выводится преимущественно почками, до 15–20% экскретируется в неизменном виде.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения, хронический алкоголизм, почечная недостаточность.

**Ограничения к применению:** Сахарный диабет, печеночная недостаточность, дети до 14 лет.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** При беременности противопоказано; протионамид проходит через плаценту. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (данных о проникновении в грудное молоко нет).

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, нарушение концентрации внимания, парестезия, галлюцинации, возбуждение, тревожность, сонливость или бессонница, депрессия, слабость.

*Со стороны органов ЖКТ:* диспептические явления (металлический привкус во рту, отрыжка с тухлым запахом, тошнота,

рвота), анорексия, сухость во рту или гиперсаливация, диарея, метеоризм, боль в животе, гепатотоксические реакции вплоть до развития гепатита.

**Прочие:** тахикардия, нарушение менструального цикла, уменьшение массы тела, эпизоды гипогликемии у больных сахарным диабетом, кожные и другие аллергические реакции.

**Лекарственное взаимодействие:** Усиливает токсический эффект алкоголя. При использовании одновременно с другими противотуберкулезными средствами проявляется синергизм по отношению к главному действию. При одновременном приеме с изониазидом, рифампицином и пипразинамидом увеличивается риск гепатотоксичности, с циклосерином — учащаются судороги. Во время лечения у больных сахарным диабетом следует откорректировать дозу инсулина или пероральных гипогликемических средств. Для уменьшения риска развития побочных действий сочетают с приемом витамина В<sub>6</sub> в дозе 150–300 мг/сут.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь*, после еды. Взрослым: по 250 мг 3 раза в сутки; при хорошей переносимости — по 500 мг 2 раза в сутки. У больных старше 60 лет и при массе тела менее 50 кг суточная доза не должна превышать 750 мг (по 250 мг 2 ыраза в сутки). Детям: из расчета 10–20 мг/кг/сут.

**Меры предосторожности:** Курс рекомендуется начинать после определения бактериологической чувствительности и назначать дозу на основании индивидуальной чувствительности и переносимости.

Перед лечением необходимо исследование ЖКТ и функции печени. Во время лечения следует ежемесячно контролировать уровень активности печеночных трансаминаз, гамма-глутаматтрансферазы и щелочной фосфатазы, пациентам с сахарным диабетом — регулярно определять уровень гликемии.

На время лечения следует воздержаться от употребления алкоголя. С осторожностью применять водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания.

## Циклосерин (Cycloserine)

**Химическое название:** (R)-4-Амино-3-изоксазолидинон

**Брутто-формула:** C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Характеристика:** Антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus* и других микроорганизмов или полученный синтетическим путем.

Белый или не совсем белый кристаллический порошок, слегка горьковатый на вкус. Легко растворим в воде, стабилен в щелочной среде, быстро разрушается при нейтральном или кислом значении рН.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — антибактериальное широкого спектра, противотуберкулезное. Является аналогом и конкурентным антагонистом D-аланина. Ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки бактерий на ранних этапах: L-аланинрацемазы (превращает L-аланил в D-аланин) и D-аланил-D-аланинсинтетазы (обеспечивает включение D-аланина в пентапептид, необходимый для формирования пептидогликанов). Эффективен в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, *Mycobacterium tuberculosis* и др. Проявляет бактериостатический или бактерицидный эффект в зависимости от концентрации в очаге инфекции и чувствительности микроорганизмов. Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается медленно и редко, после 6 мес терапии выделяется до 20–30% устойчивых штаммов. Перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными средствами не выявлено. Показана эффективность при хронических формах туберкулеза, вызываемых микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным средствам, и атипичных микобактериозах, вызываемых комплексом *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi* и др.

После приема внутрь быстро и почти полностью (70–90%) всасывается из ЖКТ.  $C_{\max}$  в крови достигается через 3–8 ч. После приема в дозе 250 мг каждые 12 ч  $C_{\max}$  составляет 25–30 мкг/мл. Не связывается с белками крови, хорошо распределяется по тканям и жидкостям организма, включая спинномозговую жидкость, лимфоидную ткань, легкие, плевральную и асцитическую жидкости, мокроту, желчь. Проходит ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко (концентрация в спинномозговой, плевральной жидкости, крови плода и грудном молоке приближается к плазменному уровню). Частично (35%) биотрансформируется в печени до неидентифицированных метаболитов.  $T_{1/2}$  — 8–12 ч. Выводится главным образом почками ( клубочковая фильтрация) в

неизменном виде (66% в течение 24 ч и еще 10% — за следующие 48 ч) и в незначительных количествах с фекалиями. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  увеличивается. Повторные приемы могут сопровождаться кумуляцией.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, эпилепсия, депрессия, выраженное возбуждение, психоз, тяжелая почечная недостаточность, алкоголизм.

**Ограничения к применению:** Беременность, кормление грудью, детский возраст.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, судороги, сонливость, полубессознательное состояние, спутанность мыслей, нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, психоз с суицидальными попытками, изменение характера, повышенная раздражительность, агрессивность, парез, гиперрефлексия, парестезия, приступы клонических судорог, кома.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* застойная сердечная недостаточность (при дозах 1000–1500 мг/сут), мегалобластная анемия.

*Прочие:* увеличение уровня аминотрансфераз в сыворотке (особенно у пожилых больных с заболеваниями печени), аллергические реакции (зуд).

**Лекарственное взаимодействие:** Этионамид и изониазид повышают нейротоксичность. Несовместим с алкоголем (увеличивается риск возникновения эпилептических припадков).

**Передозировка:** *Симптомы:* головная боль, головокружение, раздражительность, парестезия, дизартрия, парез, судороги, психоз, полубессознательное состояние, спутанность сознания, кома.

*Лечение:* прием активированного угля, симптоматическая и поддерживающая терапия, в т.ч. введение пиридоксина (200–300 мг/сут) с целью купирования нейротоксических эффектов. Эффективен гемодиализ.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь*, взрослым, начальная доза — 500–750 мг/сут с интервалом 12 ч, 10–15 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза — 1 г. У детей начальная доза — от

10 мг/кг/сут, затем доза изменяется в зависимости от уровня циклосерина в крови и терапевтического эффекта.

**Меры предосторожности:** В период лечения следует контролировать уровень циклосерина в крови (при концентрации выше 30 мг/мл вероятны проявления токсичности), гематологические показатели, функцию почек и печени. Для профилактики симптомов нейротоксичности (в т.ч. тремора, судорог, состояния возбуждения) возможно назначение противосудорожных или седативных средств.

Пожилым пациентам на фоне нарушения функции почек назначают меньшие дозы. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 250 мг/день или 500 мг/день три раза в неделю.

В период лечения не следует употреблять спиртные напитки.

**Особые указания:** Перед началом лечения необходимо определить чувствительность штаммов микроорганизмов к циклосерину и другим противотуберкулезным препаратам.

### **Аминосалициловая кислота (Aminosalicylic acid)**

**Химическое название:** 4-Амино-2-гидроксибензойная кислота

**Брутто-формула:**  $C_7H_7NO_3$

**Характеристика:** Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок, малорастворим в воде, быстро разрушается при нагревании, а также при воздействии солнечного света. Натриевая соль легко растворима в воде, трудно — в спирте, относительно устойчива при комнатной температуре.

**Фармакология:** *Фармакологическое действие* — противотуберкулезное, бактериостатическое. Конкурирует с ПАБК за активный центр фермента, превращающего ПАБК в дигидрофолиевую кислоту, и ингибирует синтез фолиевой кислоты в микробной клетке. По туберкулостатической активности уступает изониазиду и стрептомицину. Эффективна в отношении активно размножающихся *Mycobacterium tuberculosis* (МПК *in vitro* 1–5 мкг/мл). Практически не действует на микобактерии в стадии покоя и располагающиеся внутриклеточно. Не действует на другие микобактерии. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним. Тормозит возникновение резистентности

к изониазиду и стрептомицину. В больших дозах оказывает антигипероидное действие. При длительном применении может наблюдаться зобогенный эффект. Может способствовать развитию анемии, нарушая всасывание витамина В<sub>12</sub>. Быстро и хорошо всасывается из ЖКТ, оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. С<sub>max</sub> после приема в дозе 4 г составляет 75 мкг/мл, при в/в введении — выше. Связывание с белками плазмы низкое (15%). Легко распределяется в тканях и жидкостях организма, почках, легких, печени. Достигает высоких концентраций в плевральном выпоте и казеозной ткани, в спинно-мозговой жидкости определяется в низких концентрациях. Метаболизируется в печени (более 50% ацетируется до неактивных метаболитов) и частично в желудке. Т<sub>1/2</sub> при нормальной функции почек составляет 30–60 мин, при нарушенной — до 23 ч. Экскретируется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, достигая очень высоких концентраций в моче (необходимо ее ощелачивание для предотвращения кристаллурии). 85% дозы выводится в течение 7–10 ч, 14–33% — в неизменном виде, 50% — в виде метаболитов.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность, в т.ч. к другим салицилатам, тяжелые заболевания почек и печени (почечная и/или печеночная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, гепатит, цирроз печени), амилоидоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит (обострение), микседема (некомпенсированная), декомпенсированная сердечная недостаточность (в т.ч. на фоне порока сердца), эпилепсия.

В/в введение (дополнительно): тромбофлебит, нарушение свертываемости крови, выраженный атеросклероз.

**Ограничения к применению:** Умеренно выраженная патология ЖКТ, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Не следует применять в период беременности и грудного вскармливания (адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено). В одном исследовании у детей, матери которых во время беременности принимали аминсалицилаты одновременно с другими противотуберкулезными средствами, отмечено увеличение частоты пороков развития ушей и конечностей, возникновение гипоспадии. Однако в других исследованиях тератогенного эффекта аминсалицилатов не

выявлено. Проникает в грудное молоко, осложнений у человека не зарегистрировано.

**Побочные действия:** *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* нарушение синтеза протромбина, гранулоцитопения или агранулоцитоз, гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); редко — тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, В<sub>12</sub>-дефицитная мегалобластная анемия.

*Со стороны органов ЖКТ:* анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея или запор, язва желудка, желудочное кровотечение, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатомегалия, гепатит.

*Со стороны мочеполовой системы:* кристаллурия, протеинурия, гематурия.

*Аллергические реакции:* крапивница, пурпура, энантема, лекарственная лихорадка, астматические явления, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

*Прочие:* зоб с гипотиреозом или без него, микседема (при длительном применении в высоких дозах), моноклеозоподобный синдром (лихорадка, головная боль, кожная сыпь, боль в горле), сахарный диабет, гипокалиемия, метаболический ацидоз; при в/в введении — ощущение жара, слабость, токсико-аллергические реакции вплоть до развития шока.

**Лекарственное взаимодействие:** Нарушает всасывание рифампицина, эритромицина, линкомицина и витамина В<sub>12</sub> (риск развития анемии). Одновременный прием с аминокислотами препятствует бактериостатическому эффекту (конкуренция по механизму действия). Может ослаблять антибактериальные эффекты аминогликозидов. При сочетании с капреомицином возможно усиление электролитных нарушений, снижение концентрации калия и рН. Увеличивает концентрацию изониазида в крови, уменьшая его ацетилирование. Усиливает эффект производных кумарина и индандиола за счет уменьшения синтеза в печени факторов свертывания крови (требуется корректировка дозы антикоагулянтов). Не следует применять вместе с пиперазиномидом и аммония хлоридом. Пробенецид и сульфипиразон уменьшают канальцевую секрецию, увеличивая концентрацию аминосалициловой кислоты в крови и риск токсических эффектов. Риск развития ги-

потиреоидизма повышается при одновременном приеме с этионамидом и протинамидом.

**Способ применения и дозы:** *Внутрь, в/в.* Внутрь: через 0,5–1 ч после еды, запивая молоком, щелочной минеральной водой, 0,5–2% раствором гидрокарбоната натрия. Взрослым — 150 мг/кг в сутки, по 4 г 2–3 раза в сутки (в амбулаторной практике — 8–12 г в 1 прием), при массе тела менее 50 кг — 6 г/сут. При заболеваниях ЖКТ, начальных формах амилоидоза — 4–6 г/сут. Детям — из расчета 200 мг/кг в сутки в 3–4 приема (не более 10 г/сут). В/в капельно: со скоростью 30, а через 15 мин при отсутствии местных и общих реакций — 40–60 капель в минуту. При первом вливании — не более 250 мл 3% раствора, при отсутствии побочных явлений — по 500 мл, 5–6 раз в неделю или через день, чередуя с приемом внутрь.

**Меры предосторожности:** Возможна перекрестная чувствительность к соединениям, содержащим пара-аминофенильную группу (некоторые сульфаниламиды и красители). Пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты в виде таблеток без покрытия вызывает желудочно-кишечные расстройства, препарат следует назначать в виде гранул, таблеток, покрытых оболочкой или таблеток, растворимых в кишечнике; возможны временное снижение дозы или временная отмена аminosалициловой кислоты, с постепенным увеличением дозы до терапевтической. При лечении рекомендуется регулярно проводить контроль активности печеночных ферментов, анализ мочи и крови. При развитии гематурии и протеинурии требуется временная отмена ЛС. Требуется мониторинг тиреотропного гормона гипофиза, электролитов. При использовании у больных сахарным диабетом следует учитывать, что гранулы содержат 1 часть аminosалициловой кислоты и 2 части сахара (1 ч.ложка вмещает 6 г гранул, что соответствует 2 г аminosалициловой кислоты и 4 г сахара). Не следует принимать аminosалициловую кислоту в течение 6 ч до и после приема рифампицина.

**Особые указания:** Раствор, потерявший прозрачность или изменивший окраску, к употреблению непригоден. Может вызывать ложноположительный результат при исследовании глюкозурии, препятствовать определению уробилиногена в моче (взаимодействие с реактивом Эрлиха).

## Тиаоацетазон (Thioacetazone)

Химическое название: N-[4-[[[(Аминотиоксометил)гидразоно]-метил]фенил]ацетамид

Брутто-формула:  $C_{10}H_{12}N_4OS$

Характеристика: Противотуберкулезное средство.

Светло-желтый мелкокристаллический порошок горького вкуса. Почти нерастворим в воде, трудно растворим в этаноле.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — *противотуберкулезное*. Активен в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя лепры. Бактериостатическое действие обусловлено способностью образовывать комплексные соли с медью. В малых дозах усиливает фагоцитоз. Эффективен при устойчивости микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам. Резистентность микобактерий туберкулеза развивается относительно медленно.

Хорошо всасывается из ЖКТ. Частично инактивируется в печени. Выделяется из организма в течение первых суток.  $T_{1/2}$  — 13 ч. Примерно 1/3 выводится почками в неизменном виде, остальная часть метаболизируется.

Противопоказания: Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, заболевания органов кроветворения, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению: Тяжелые заболевания ЖКТ, сахарный диабет.

Побочные действия: **Со стороны органов ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боль в животе, нарушение функции печени, гепатит.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):** лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

**Аллергические реакции:** сыпь, эксфолиативный дерматит.

**Прочие:** головная боль, альбуминурия, цилиндрурия, почечная недостаточность.

Лекарственное взаимодействие: Изониазид, фтивазид, ПАСК, стрептомицин и другие противотуберкулезные средства повышают терапевтический эффект и уменьшают возможность появления резистентных форм микобактерий туберкулеза. С этионамидом и протионамидом отмечается перекрестная устойчивость.

Способ применения и дозы: **Внутрь**, после еды (запивают стаканом воды, чая, молока). Суточная доза для взрослых — 0,1—

0,15 г (по 0,05 г 2–3 раза в сутки), для больных старше 60 лет, больных с массой тела менее 50 кг — 0,1 г/сут. Детям — по 0,0005–0,001 г/кг/сут, максимальная доза — 0,05 г/сут.

Меры предосторожности: Лечение должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением с систематическим контролем функции почек, печени, состояния кроветворной системы. При появлении белка в моче, выраженных аллергических реакциях, нарастающей анемии, желтухе, при первых признаках агранулоцитоза и других выраженных побочных явлениях препарат отменяют.

При туберкулезном менингите не назначают.

## Линезолид (Linezolid)

Химическое название:

N-[[[(5S)-3-[3-Фтор-4-(4-морфолинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Брутто-формула:  $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

Характеристика: Антибиотик класса оксазолидинонов.

Фармакология: **Фармакологическое действие** — антибактериальное. Связывается с бактериальными рибосомами, предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S — важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Активен в отношении аэробных грамположительных, некоторых аэробных грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, микроорганизмов с промежуточной чувствительностью. *In vitro* и в опытах на животных демонстрирует активность в отношении микобактерий туберкулеза, однако клинических исследований проведено недостаточно. Резистентность микроорганизмов по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее  $1 \cdot 10^9$  —  $1 \cdot 10^{11}$ . Обладает способностью обратимо ингибировать MAO.

При приеме внутрь быстро и интенсивно всасывается из ЖКТ, биодоступность около 100%. В плазме связывается с белками на 31%. Уровень в плазме превышает МПК90 для чувствительных микроорганизмов в течение всего интервала между введениями. Хорошо проникает в ткани, объем распределения составляет 40–50 л. Постоянная концентрация в крови устанавливается на 2–3 сутки применения. При одно-

кратном приеме внутрь 400 или 600 мг в виде таблеток, покрытых оболочкой,  $t_{max}$  достигается через 1,52 и 1,28 ч соответственно. При двукратном приеме внутрь 400 или 600 мг в виде таблеток, покрытых оболочкой,  $t_{max}$  достигается через 1,12 и 1,03 ч соответственно. Метаболизируется до двух практически неактивных производных карбоновой кислоты с незамкнутым кольцом: гидроксиэтилглицина, образуется в результате неферментного процесса и является основным метаболитом и аминоэтоксисукусной кислоты. Экскретируется почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), неизмененного препарата (30–35%) и аминоэтоксисукусной кислоты (10%). С фекалиями выводится 6% гидроксиэтилглицина и 3% аминоэтоксисукусной кислоты. У детей клиренс больше и уменьшается с увеличением возраста. У пациентов старше 65 лет фармакокинетика значительно не меняется. У женщин объем распределения меньше, клиренс снижен примерно на 20%.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность.

**Применение при беременности и кормлении грудью:** Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. При кормлении грудью — с осторожностью.

**Побочные действия:** *Со стороны нервной системы и органов чувств* — головная боль.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови* (кровотворение, гемостаз) — обратимая анемия, тромбоцитопения, повышение АД.

*Со стороны органов ЖКТ* — боль в животе, спазм, вздутие живота, диарея, тошнота, отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза), рвота, извращение вкуса, псевдомембранозный колит.

*Прочие* — кандидоз.

**Лекарственное взаимодействие:** усиливает прессорное действие псевдоэфедрина гидрохлорида и фенилпропаноламина гидрохлорида. Не рекомендуется сочетать с симпато- и дофаминомиметиками, вазопрессорами. Возможно одновременное применение с азтреонамом и гентамицином (фармакокинетика не изменяется).

**Передозировка:** *Лечение:* симптоматическая терапия; мероприятия, направленные на поддержание клубочковой фильтрации, гемодиализ.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, независимо от приема пищи, 2 раза в сутки по 600 мг. Можно снизить дозу до 600 мг

один раз в сутки после 4–6-ой недели лечения для уменьшения побочных эффектов. Детям от 5 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза для детей и взрослых — 600 мг 2 раза в сутки.

**Меры предосторожности:** Назначается лишь тогда, когда невозможно подобрать больному адекватный режим химиотерапии с использованием препаратов первого и второго ряда по данным теста на лекарственную устойчивость. Не рекомендован ВОЗ для рутинного использования.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, линезолид назначается после диализа. Следует иметь в виду возможность развития псевдомембранозного колита, обратимой анемии и тромбоцитопении (необходим контроль числа тромбоцитов и уровня гемоглобина у пациентов с риском кровотечения, анемией или тромбоцитопенией в анамнезе, а также одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина или число, либо функциональные свойства тромбоцитов, или получающих линезолид в течение более 2 нед). Не рекомендуется назначать больным с феохромоцитомой, карциноидом, тиреотоксикозом. При необходимости совместного назначения следует корректировать дозы адренергических препаратов. Во время лечения необходимо избегать пищи, содержащей тирамин (в т.ч. пиво, копченая ветчина).

### **Заключительная часть (5 минут)**

Заключительную часть рекомендуется посвятить ответам на вопросы.

### **Рекомендуемая литература**

1. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с.
2. Регистр лекарственных средств России 2012.
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич — «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. — 173 с.
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. ВОЗ. 2006, 2008.
5. Хоменко А.Г. Туберкулез.— М.: Медицина, 1996.
6. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium

- tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:416–7.
7. Bercovier H., Kafri O., Sela S. Mycobacteria possess a surprisingly small of ribosomal RNA genes in relation to the size of their genome. – *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 14: 1136–41.
  8. Boogaard J., Kibiki G., Kisanga E. et al. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. – *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009. – № 53(3). – P. 849–862.
  9. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. – *Lancet Infect Dis*. – 2010. – № 10. – P. 621–29.
  10. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189–91.
  11. Reynaldo D., Jamil H. D., Bryan M., Dutra Molino L.P., Noia Maciel E. L., Charles Peloquin A. et al. Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in Pulmonary Tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 1180–1185. (эл. версия)
  12. Erturan Z, Uzun M. *In vitro* activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. – *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 78–80.
  13. Garcia-Tapia A, Rodriguez JC, Ruiz M, Royo G. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy*, 2004; 50: 211–3.
  14. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. – *N Engl J Med*. – 2003. – № 349 (20). – P.1977–1978.
  15. Tomioka H. Current Status of Some Antituberculosis Drugs and the Development of new Antituberculous Agents with Special Reference to their In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activities. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12: 4047–4070.
  16. Fortun J., Martín-Davila P., Navas E., Perez-Elias M.J., Cobo J., Tato M., Gomez-G. De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E. and Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. – *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005; 56: 180–185. (эл. версия)
  17. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB// ERJ Express. – 2009.
  18. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis// *Eur Respir J*. – 2008. – № 31. – P. 904–10.

19. Rodriguez J.C., Cebrian L., Lopez M., Ruiz M., Royo G. Mutantprevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. – *J Clin Microbiol*, 2004; 53: 441–4.
20. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Antimicrob Agents*, 2002;20: 464–7.21.  
Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 354–6.
21. Tato M., E. de la Pedrosa Gomez-G., Canton R., Gomez-Garcia I., Fortun J., Martin-Davila P., Baquero F., Gomez-Mampaso E. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. – *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 75–78.
22. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219.
23. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Дауров Р.Б., Ерохин В.В. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – *Туберкулез и болезни легких*, 2011. – № 3. – С. 17–20. (эл. версия)
24. Zurenko G.E., Yagi B.H., Schaadt R.D. et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 839–45.
25. Bernardo J., Yew W. W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. – № 180. – P. 288–289.
26. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- исторические аспекты лечения туберкулеза;
- химиотерапия, определение, принципы;
- режимы химиотерапии больных туберкулезом в зависимости от результатов ТЛЧ;
- химиотерапия пациентов из групп риска МЛУ-туберкулеза.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов» и знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты».

#### Вводная часть (20 минут)

Во введении рекомендуется рассказать об исторических аспектах лечения туберкулеза и обсудить проблемы низкой эффективности лечения туберкулеза.

В начале XX века абсолютно все случаи туберкулеза не поддавались ни одному из имевшихся видов лечения. Использовалось санаторное лечение, включавшее покой, свежий воздух и усиленное питание, что должно было повысить вероятность спонтанного выздоровления. Хотя у многих госпитализированных больных при подобной терапии отмечалось улучшение, долгосрочные результаты были неутешительными. Более 60% выписанных больных умирали от туберкулеза в течение шести лет (или 17% из «излеченных», 51% из больных «с остановившимся процессом» и 72% — «с улучшением»). Результаты несколько улучшились, когда санаторное лечение было дополнено хирургическими вмешательствами (пневмотораксом и торакопластикой), вызывающими коллапс пораженных сегментов легкого.

Прорыв наступил в 1940-х годах с открытием стрептомицина. В 1950–1960 годы появилось большинство противотуберкулезных препаратов — изониазид, пиразинамид, циклосерин, этионамид, канамицин, капреомицин, рифампицин и этамбутол. В конце 80-х годов XX века были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых активна в отношении МБТ.

Введение в практику каждого нового противотуберкулезного препарата сопровождалось неизменным развитием лекарственной устойчивости к нему. Начиная с 1950-х гг., режимы полихимиотерапии и стратегии, способствующие максимальному соблюдению режимов терапии пациентами, стали общепринятой нормой в лечении туберкулеза, так как это предотвращало развитие лекарственной устойчивости. Было показано, что использование стандартизированных режимов полихимиотерапии, в которые включены комбинации наиболее активных и хорошо переносимых противотуберкулезных препаратов первого ряда, приводит к увеличению показателя излечения и позволяет сократить продолжительность лечения от восемнадцати до шести или восьми месяцев.

Серия клинических испытаний, проведенных Британским советом медицинских исследований и другими организациями, позволила оценить и оптимизировать режимы, состоящие из различных сочетаний противотуберкулезных препаратов. Для больных легочным туберкулезом наиболее коротким, лучше всего переносимым и самым эффективным режимом (с процентом излечения более 97%) оказалось лечение сочетанием изониазида, рифампицина и пиперазина в течение двух месяцев с последующим назначением изониазида и рифампицина на четыре месяца. Американское торакальное общество и Центр по контролю за заболеваниями рекомендовали химиотерапию коротким курсом (ХКК), но с добавлением этамбутола и стрептомицина в начальной (интенсивной) фазе лечения (ИФЛ) до получения результатов исследования на чувствительность к препаратам.

Однако свойство МБТ приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в т.ч. вырабатывать резистентность к противотуберкулезным препаратам, служит постоянным препятствием в успешной борьбе с ТБ на протяжении всего антибактериального периода лечения.

Первые режимы химиотерапии появились в 50-х годах вслед за открытием сначала стрептомицина, а позже ПАСК и изониазида, но вскоре были обнаружены и штаммы МБТ, устойчивые к этим препаратам. Недооценка факторов, способствующих возникновению лекарственной устойчивости возбудителя, привела к провалу первой попытки выиграть битву с ТБ.

После открытия рифампицина в 1966 г. и доказательств высокой эффективности 6-месячных режимов химиотерапии, состоящих из препаратов основного ряда, началось их широкое применение. Тем не менее, в 1997 г. ВОЗ и Международный союз по

борьбе с ТБ сообщили о широком распространении ТБ с ЛУ к изо니아зиду и рифампицину, получившей название множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), в некоторых странах мира, особенно в странах бывшего Советского Союза.

После второй неудачи в РФ разрабатываются режимы химиотерапии для различных групп больных. Для пациентов с высоким риском МЛУ-возбудителя используются режимы, состоящие из комбинации противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда. Для лечения случаев ТБ с подтвержденной МЛУ МБТ – длительные режимы химиотерапии из противотуберкулезных препаратов резервного ряда. А в начале XXI века мы стали говорить о широкой ЛУ(ШЛУ)-возбудителя – МЛУ в сочетании с резистентностью к фторхинолону и аминогликозиду и/или полипептиду.

По последним данным официальной статистики доля больных с МЛУ МБТ к 2010 г. достигла 17,1% среди впервые выявленных больных ТБ и 34,7% среди больных с рецидивом заболевания. Распространенность ШЛУ-ТБ на территории РФ пока не известна, однако по данным Орловской области доля ШЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев МЛУ-ТБ в 2006 г. составляла 5,6%, а среди больных МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение, – 26,3%. Эффективность лечения больных с бактериовыделением, зарегистрированных в 2009 г., составила лишь 55,8% среди впервые выявленных больных и 40,7% среди пациентов с рецидивом ТБ.

### **Основная часть (120 минут)**

В основной части лекции рассматривается химиотерапия – как основной компонент комплексного лечения туберкулеза, акцентируется внимание на особенностях составления режимов химиотерапии при различных спектрах лекарственной устойчивости возбудителя.

Химиотерапия заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект). Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения.

Химиотерапия туберкулеза должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза. Используется комбинация из 4–6 противотуберкулезных препаратов одновременно, лечение проводится в две фазы в течение 6–24 месяцев. В первую

фазу лечения — фазу интенсивной терапии, происходит максимальное воздействие на микобактериальную популяцию, исчезают клинические проявления и уменьшаются инфильтративные и деструктивные изменения в органах, предотвращается развитие лекарственной устойчивости. Во вторую фазу лечения — фазу продолжения, подавляется оставшаяся часть микробной популяции, происходит дальнейшая инволюция туберкулезного процесса, восстанавливаются функциональные возможности организма, предотвращается обострение туберкулезного процесса.

Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию противотуберкулезных препаратов, их дозы и сроки лечения. Режимы химиотерапии подразделяются на стандартные и индивидуализированные.

Стандартный режим химиотерапии назначают всем больным при неизвестной начальной лекарственной чувствительности возбудителя и проводят до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его лекарственной чувствительности. При обнаружении лекарственной устойчивости микобактерий проводится своевременная коррекция химиотерапии.

Стандартный режим химиотерапии туберкулеза комбинацией из 4-х препаратов основного ряда (ежедневный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола/или стрептомицина в течение двух месяцев и 3-х препаратов (изониазида, рифампицина и этамбутола или пиразинамида в течение еще четырех месяцев) является высоко эффективным при лечении случаев заболевания, вызванных чувствительными формами возбудителей. Выбор режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом основан на распространенности МЛУ-ТБ среди различных групп больных. Известно, что МЛУ-ТБ встречается в 2–4 раза реже у впервые выявленных больных туберкулезом, чем у больных, имеющих в анамнезе один или несколько курсов химиотерапии. Таким образом, стандартный режим химиотерапии (комбинация из четырех препаратов основного ряда) может быть назначен: впервые выявленным больным до получения данных теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя, за исключением заболевших из тесного контакта с больным МЛУ-ТБ; больным с рецидивами туберкулеза, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась, и больной был снят с диспансерного учета по туберкулезу; после прерывания курса лечения по I режиму до получения данных ТЛЧ; всем больным с сохраненной чувствительностью МБТ (по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии).

Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев. За этот срок больной должен принять 60 доз комбинации из 4 основных препаратов. Рекомендуется не допускать перерывы в лечении, однако в редких случаях пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз. Рифабутин назначается при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеаз.

При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии.

При тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации продолжительность фазы интенсивной терапии может быть увеличена до 120 доз противотуберкулёзных препаратов.

При сохраняющемся бактериовыделении после 2 месяцев химиотерапии (по микроскопии мокроты) фазу интенсивной терапии необходимо продолжить еще на 1 месяц (30 доз) или более до получения отрицательных результатов мазка мокроты. При получении данных о лекарственной устойчивости возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии проводят коррекцию химиотерапии.

В фазе продолжения терапии назначают 3 основных препарата – изониазид, рифампицин/ рифабутин и пиперазидин или этамбутол – в течение 4 месяцев (при туберкулезе органов дыхания) или в течение 6 месяцев (при внелегочном туберкулезе) ежедневно. При противопоказаниях к назначению рифампицина другим режимом в фазе продолжения может быть ежедневный прием изониазида, пиперазида и этамбутола в течение 12 месяцев.

При туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе у взрослых фаза продолжения лечения длится до 12 месяцев.

Исследованиями определены группы больных с высоким риском МЛУ-ТБ – это впервые выявленные из контактов с больными МЛУ-ТБ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, больные из дезадаптированных слоев населения. Таким больным до получения индивидуальных результатов тестов лекарственной чувствительности необходимо использовать другой стандартный режим химиотерапии – комбинацию как минимум их пяти противотуберкулёзных препаратов: капреомицина, фторхинолона, циклосерина, ПАСК, протионамида или пиперазида.

Определение эффективных индивидуализированных режимов химиотерапии основывается на результатах качественных исследова-

дований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных. Приоритетным подходом к составлению режима терапии является использование ускоренных культуральных и/или молекулярно-биологических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

### Режимы химиотерапии, используемые при различных вариантах ЛУ

ЛУ	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Н (S,E)	2–3* Km /Am R Z Fq [E]	6–9 **R Z Fq[E]
МЛУ	6*** Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx]	12–18*** Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
ШЛУ	6–12*** Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [ ] [Amx Imp Clr H]	12–18*** Mfx Z Cs/Trd PAS + [E][ Lzd Amx Imp Clr H ]

#### Примечания

\* Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в месяцах при туберкулезе органов дыхания или любой другой локализации у взрослых больных – 2–3 месяца или более до конверсии мазка мокроты и получения результата ТЛЧ.

\*\* Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе до 12 месяцев.

\*\*\* Длительность интенсивной фазы 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения 12 месяцев и более.

#### Сокращения

Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пиперазид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – ПАСК, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин.

Возможные варианты режимов и включения в них отдельных препаратов указаны после знака « / ». В квадратных скобках приведены режимы и препараты, назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобактерий.

При получении результата ТЛЧ с ЛУ проводится коррекция (индивидуализация) химиотерапии. Длительность индивидуализированных режимов варьируется от 6 до 24 месяцев и зависит от спектра лекарственной устойчивости. Наиболее длительное лечение МЛУ-ТБ. Фаза интенсивной терапии при лечении МЛУ-ТБ должна продолжаться не менее 6 месяцев, и проводится она в стационарных условиях, т.к. больные нуждаются в более интенсивном мониторинге эффективности лечения и побочных реакций. Фаза

продолжения лечения при МЛУ-ТБ длится не менее 12 месяцев. При устойчивости к изониазиду он исключается из режима химиотерапии, режим усиливается присоединением фторхинолона и аминогликозида (канамицин или амикацин) или полипептида (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет 9 месяцев (аминогликозид или полипептид назначаются на 3 месяца интенсивной фазы лечения). При устойчивости к изониазиду и этамбутолу — эти препараты исключаются из режима химиотерапии, к лечению добавляется фторхинолон и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

Устойчивость МБТ к наиболее активным препаратам изониазиду и рифампицину предопределяет неудачный исход терапии из препаратов основного ряда и может привести к нарастанию устойчивости к назначенным препаратам. Подобный феномен получил название «амплификационный эффект» стандартной краткосрочной химиотерапии. При выявлении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину (МЛУ) или только к рифампицину больному назначается индивидуализированный режим химиотерапии. Однако, в случае туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к изониазиду по результатам как минимум двух разных методов ТЛЧ, один из которых — бактериологический метод с применением промышленно изготовленных жидких сред/наборов реагентов, в режим химиотерапии включается изониазид взамен одного или двух бактериостатических препаратов резерва, а продолжительность курса химиотерапии может быть сокращена до 15 месяцев.

Интенсивная фаза лечения больных МЛУ-ТБ проводится в специализированном стационаре (отделении) для лечения больных МЛУ-ТБ. Фаза продолжения лечения проводится в амбулаторных или санаторных условиях только при соблюдении всех принципов химиотерапии. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ — 18–24 месяца. Прием препаратов больными МЛУ-туберкулезом осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Суточная доза в стационаре принимается в один, два или три приема, в амбулаторных условиях — в один прием. Больные, получающие ПТП дробно в стационаре, по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

Химиотерапия назначается с учетом веса и коррекцией дозировок по мере его увеличения.

Во всех случаях вопрос о переходе к фазе продолжения и длительности лечения решает врачебная комиссия.

Химиотерапия больных МЛУ-туберкулезом назначается только при гарантии наличия полного набора ПТП на весь курс лечения.

В интенсивной режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида, фторхинолона, пипразинамида.

В фазе продолжения назначается 4 препарата с обязательным включением фторхинолона.

При составлении индивидуализированных режимов лечения необходимо строго придерживаться следующего алгоритма, с помощью которого подбирается не менее 4 наиболее эффективных препаратов:

Во-первых, включаются противотуберкулезные препараты первого ряда, к которым сохранена лекарственная чувствительность (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол) – это наиболее эффективные и имеющие наименьшее количество побочных реакций препараты. При установлении МЛУ-ТБ изониазид и рифампицин исключаются из режимов.

Во-вторых, используются высокобактерицидные инъекционные препараты – аминогликозиды (канамицин, амикацин) или полипептид (капреомицин) в максимальной дозировке.

В-третьих, применяются фторхинолоны – высокобактерицидные препараты резерва (офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин). При отсутствии данных и/или невозможности проведения теста лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам рекомендуется использовать наиболее активные в отношении МБТ: моксифлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин.

В-четвертых, назначаются остальные препараты резерва (циклосерин, ПАСК, этионамид/протионамид) в максимальных дозировках, т.к. эти препараты гораздо менее активны, чем фторхинолоны.

В-пятых, для усиления лечения у больных ШЛУ-ТБ используются линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем.

По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими или методами посева на плотных или жидких средах, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам первого ряда, канамицину, и офлоксацину, возможны:

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;
- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;

- при сохранении чувствительности к этамбутолу, его вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения (таблица 2);
- пиперазид применяют на протяжении всего курса лечения;
- циклосерин, ПАСК включаются в режим химиотерапии вне зависимости от данных ТЛЧ.

При ШЛУ-ТБ необходимо использовать все имеющиеся резервы в лечении — все возможные эффективные химиопрепараты и хирургическое лечение, т.к. другой возможности получить лечение от туберкулеза у таких больных не будет. В качестве фторхинолона у таких больных применяется препарат четвертого поколения — моксифлоксацин, а также в схему обязательно включаются линезолид и другие антибиотики широкого спектра действия. При этом длительность лечения инъекционным препаратом (капреомицином) не ограничивается шестью месяцами, а может продолжаться до 12 месяцев и более.

### **Заключительная часть (20 минут)**

Химиотерапия в современных условиях требует пересмотра подходов. Если режимы, используемые для лечения впервые выявленных больных, могут быть эффективны, то пациенты, ранее получавшие противотуберкулезные препараты, должны лечиться 4–5 противотуберкулезными препаратами резервного ряда до получения индивидуальных результатов теста на лекарственную чувствительность микобактерий. Особое значение приобретает доступное, качественное и быстрое определение лекарственной чувствительности МБТ. Неизменным остается то, что химиотерапия больных туберкулезом должна проводиться без перерывов под строгим контролем медицинского персонала, с постоянным мониторингом эффективности лечения и побочных реакций на противотуберкулезные препараты, при строгом соблюдении мер инфекционного контроля и проведении мероприятий по привлечению больных к лечению.

### **Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь. 2003. — 368 с.
3. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden ВОЗ, 2004, 387 с.
4. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. ВОЗ, 2011, 179 с.

5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. WHO. 2011, 33 pp.
7. TB ALLIANCE – [www.tballiance.org](http://www.tballiance.org)
8. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // *Под ред. А. Пасечникова, М.Рич* – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с.
9. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с.
10. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4. – 81 с.
11. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. – Туберкулез и болезни легких, 2012. – № 4. – С. 3–8.
12. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология, 2011. – № 3. – С. 108–112.
13. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., Arentz M. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. – Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38. – P. 516–528. (эл. версия)
14. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. – Thorax, 2006; 61(2): 158–63. (эл. версия)
15. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. – Clin. Infect. Dis., 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 6–14. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя»

*Примерный план лекции (2 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- роль коллапсотерапии в лечении туберкулеза легких;
- виды коллапсотерапии;
- показания и противопоказания к искусственному пневмоперитонеуму и пневмотораксу;
- методики коллапсотерапии;
- осложнения коллапсотерапии;
- клапанная бронхоблокация;
- влияние коллапсотерапии на эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Во введении рекомендуется рассказать о сложностях химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом и необходимости применения других методов, повышающих эффективность лечения этой сложной категории больных. Привести исторические аспекты применения коллапсотерапии.

В связи с увеличением частоты лекарственно-устойчивого туберкулеза, агрессивным течением заболевания и неэффективными результатами стандартной химиотерапии возникла необходимость поиска новых методов лечения больных туберкулёзом лёгких. Адекватная химиотерапия больных, выделяющих микобактерии с множественной или обширной лекарственной устойчивостью, предусматривает назначение оптимальной комбинации химиопрепаратов второго, резервного ряда. Однако набор препаратов резерва ограничен, а их противотуберкулезная активность значительно уступает действию основных. Кроме этого, лечение резервными химиопрепаратами осложняется их высокой токсичностью и, как следствие, плохой переносимостью больными, развитием нежелательных реакций. В этих условиях вновь актуальным стало использование методов коллапсотерапии: искусственного пневмоторакса

(ИП) и пневмоперитонеума (ПП) в лечении сложной когорты больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий.

### **Исторические аспекты**

Родоначальником коллапсотерапии является Forlanini, который в 1882 году предложил ИП. Предложенный им метод лечения исторически прошел несколько этапов своего развития.

В доантибактериальный период он занимал главенствующее место в лечении туберкулеза. Всеобщее признание ИП как метод лечения больных туберкулезом легких получил на Международном конгрессе, состоявшемся в Риме в 1912 году. На этом конгрессе был подведен итог накопившегося к этому времени опыта применения искусственного пневмоторакса во всех странах мира. Более медленно входил в лечебную практику двусторонний пневмоторакс, который до 1911 года считали почти смертельным для больного.

В России первым ИП начал применять в 1906–1907 гг. А.Я. Штернберг, приложивший много энергии по его широкому внедрению (Асеев Д. Д., 1962).

До начала 50-х гг. искусственный пневмоторакс совершенствовался в технике, методике и тактике ведения, уточнении показаний и противопоказаний. Это был период наиболее широкого применения лечебного пневмоторакса, глубокого изучения механизма его действия и анализа отдаленных результатов (Михайлов Ф.А., 1952). К этому времени искусственный пневмоторакс являлся основным методом лечения больных легочным туберкулезом (Шебанов Ф.В., 1950).

Начиная с 30-х гг., наряду с пневмотораксом, в лечебной практике все шире стали применять другой вид коллапсотерапии – пневмоперитонеум (Михайлов Ф.А., 1952; Шаклеин И.А., 1950). Эффективность метода по показателям прекращения бацилловыделения и заживления деструктивных изменений составляла 65–84% (Рабухин А. Е., 1960; Шакалеин И. А. и соавт., 1953). Но, к сожалению, длительность лечения достигала полутора – двух лет. При этом нередко после лечения прогрессировал пневмоцирроз или в процессе лечения развивался пневмоплеврит (Хоменко А. Г. и соавт., 1994).

Открытие антибактериальных препаратов бактериостатического и бактерицидного действия на МБТ, их широкое применение во фтизиатрической практике с начала 60-х гг. привело сначала к

уменьшению удельного веса больных, которым применялась коллапсотерапия, а затем и к исключению ИП из практики фтизиатров (Асеев Д.Д. и соавт., 1962; Рабухин А.Е., 1970; Fegiz G.L., 1981). Так, по данным Fegiz G.L. (1981), за период с 1962 по 1971 гг. ИП был применен лишь у 20 из 1032 пролеченных больных, что составило 0,2%. По данным А. Е. Рабухина (1970) применение ИП у вновь выявленных больных туберкулезом снизилось с 55,4% в 1960 г. до 2,3% в 1968 г. Уменьшению популярности пневмоторакса способствовало и то, что появились работы, в которых указывалось якобы на снижение эффективности химиопрепаратов при ИП из-за нарушения крово-, лимфообращения в коллабированном легком (Tanner A., 1956; Woodruff C., 1955). Ряд авторов указывал на снижение дыхательной функции легкого (Osinska K., 1951; Suter F., 1970). Однако последующие исследования, проведенные с использованием радиологических методов, доказали, что в коллабированном легком при неосложнённом пневмотораксе вентиляция и кровоснабжение сохраняются (Хоменко А.Г. и соавт., 1995; Мишин В.Ю. и соавт., 1999; Geriana G., Locatelli G., 1968; Cerana G., Locatelli G., 1969; Lambelli E., 1972), а функция легкого при кратковременном ИП полностью обратима (Винник Л.А., 1970; Журавель П.В., 1966; Журавлева В.А., 1969). При рентгеноанатомическом сопоставлении доказано отсутствие влияния гипотензивного недлительного ИП на крово- и лимфообращение, а также на бронхиальную систему легкого. Кроме этого, показано отсутствие зависимости темпов и масштабов развития пневмосклероза в участке поражения от длительности (в пределах 6–12 месяцев) и течения искусственного пневмоторакса (Винник Л.А., 1999).

### **Основная часть (60 минут)**

Основная часть лекции посвящена рассмотрению методик коллапсотерпии, показаний и противопоказаний и осложнений, возникающих при применении ИП, ПП и клапанной бронхоблокации в период химиотерапии туберкулеза с МЛУ-возбудителя.

#### ***Аппарат для ИП и ПП***

Для наложения и поддержания ИП и ПП используется пневмотораксный аппарат с U-образным манометром, сантиметровой шкалой и объемом колб газометра 500 мл (рис. 1). Одно колено манометра пневмотораксного аппарата соединено с иглой, вводимой в плевральную или брюшную полость, а другое через ловушку — с атмосферным воздухом, давление которого принято за 0. Читаются

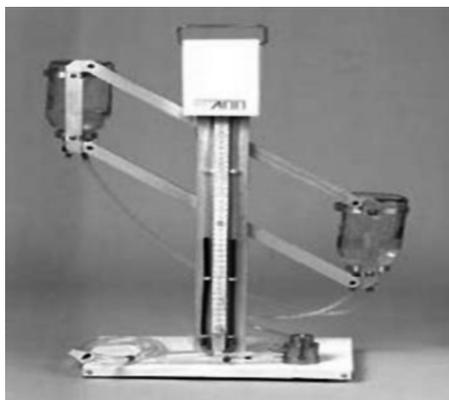


Рис. 1. Аппарат для пневмоторакса и пневмоперитонеума АПП-400-01

показания манометра по разности уровней жидкости в коленах. Колбы газометра могут соединяться друг с другом через трёхходовой кран для введения воздуха в полости (плевральную или брюшную) или засасывания окружающего воздуха для подготовки к следующей манипуляции.

#### ***Показания для ИП***

Сохранение полостей распада в течение более чем двух месяцев от начала химиотерапии, выявление лекарственной устойчивости, непереносимость химиотерапии, рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение.

#### ***Противопоказания для ИП***

Острые формы туберкулёза (казеозная пневмония, милиарный туберкулёз), наличие выпота в плевральной полости, поражение бронхов, стеноз бронха; временным противопоказанием является туберкулёзное поражение бронха, гнойный и дренажный эндобронхит. Также к противопоказаниям относится наличие ряда сопутствующей патологии: ИБС, бронхиальная астма, пылевые болезни лёгких и т. д., предшествующие торакальные хирургические вмешательства из-за обязательного наличия плоскостных плевральных сращений, перенесенный ранее плеврит, а также пожилой возраст больного.

### **Методика ИП**

Место для прокола плевральной полости выбирается рентгенологически и физикально. Оно должно быть свободно от плевральных сращений и удалено от участка пораженной легочной ткани. Как правило, прокол проводится в IV–VI межреберьях по одной из подмышечных линий по верхнему краю нижележащего ребра для исключения возможности повреждения межреберных сосудов. Больной укладывается на здоровый бок. Для того чтобы точка прокола занимала наивысшее положение, под бок подкладывается валик. Прокол проводится специальной тупоскошенной иглой. Воздух вводится только после получения отрицательных колебаний манометра, которые заносятся в протокол манипуляции.

При первичном наложении ИП вводится 250–300 мл газа постепенно, небольшими порциями, с проверкой правильного положения иглы по показаниям манометра. Вторая инсуффляция проводится после контроля с помощью цифровой флюорографии через 1–2 дня, ее объем составляет 250–300 мл. Время формирования оптимального коллапса, поджимающего легкое на 1/3 его объема, составляет в среднем 2–3 недели. После формирования оптимального коллапса легкого устанавливают 7–10-дневный интервал между инсуффляциями, объем вводимого газа составляет 400–500 мл. Прекращение ИП (ропуск) проводят постепенно под контролем цифрового обследования легких путем уменьшения объема вводимого воздуха и увеличения интервалов между инсуффляциями.

### **Осложнения ИП**

Осложнения в виде пневмоплеврита у разных авторов варьировались в пределах от 5 до 15% (Рабухин А.Е., 1961; Харчева К.А., 1960, 1963). По данным Кильдюшевой А.Д. (2001) осложнение в виде пневмоплеврита на третьем, четвертом месяце лечения встречалось в 15,7% случаев; у 47,4% больных имели место единичные плевральные сращения, а у 26,3% – множественные сращения. Кроме того, следует отметить, что при длительном ведении искусственного пневмоторакса встречается такое осложнение, как ригидный пневмоторакс (Харчева К.А., 1962).

Осложнения ИП могут быть обусловлены погрешностями в технике выполнения прокола и вдвухания, а также другими причинами. Наиболее тяжелым осложнением является воздушная эмболия, возникающая вследствие попадания воздуха в кровеносный сосуд при вхождении иглы в легкое и его ранении, особенно если

в это время врач вводит воздух из пневмотораксного аппарата. Воздушная эмболия проявляется внезапно наступающей бледностью, судорогами, потерей сознания. Если немедленно не наступает смерть, то у больного иногда развивается гемиплегия или гемипарез, возможны расстройства речи, амнезия. Для оказания первой помощи необходимо уложить больного в положение Тренделенбурга, ввести кофеин, при расстройствах дыхания — лобелии, цититон, сульфокамфокаин, провести искусственное дыхание, ингаляции кислорода.

При повышенной чувствительности больного, а особенно при грубом выполнении манипуляции может развиваться плевральный шок, проявляющийся резко выраженными болевыми ощущениями в месте прокола и кратковременной потерей сознания. В этих случаях больному вводят кофеин или кордиамин, при продолжающихся болях — анальгин и другие обезболивающие средства.

Травматический (уколочный) пневмоторакс (ТП) возникает при проколе иглой висцеральной плевры и ранении легкого. Он может сформироваться при первичном наложении ИП, тогда и без введения воздуха происходит спадение легкого или возникает неадекватно большой коллапс легкого при введении небольших количеств воздуха (50–200 мл), ТП может возникать и при повторных вдуваниях воздуха, небольшом газовом пузыре и прилежащем к париетальной плевре легком. Он проявляется одышкой, тахикардией, могут отмечаться боли в боку, часто возникают кровохарканья, которые могут продолжаться 2–3 дня. Иногда ТП протекает бессимптомно, проявляясь лишь усилением коллапса легкого. Специальное лечение не требуется, назначают покой на 2–4 дня, симптоматические средства.

Иногда, при обрыве тонкого плеврального сращения или субплеврально расположенной каверны, а также воздушной буллы, к ИП может присоединиться спонтанный пневмоторакс, клинические проявления которого такие же, как при ТП. В таких случаях ИП дальше не продолжают, вдувания прекращают.

В периоде формирования газового пузыря воздух может попасть под кожу, в этом случае возникает подкожная эмфизема, воздух может расположиться парамедиастинально, т.е. между париетальной и висцеральной плеврой, выстилающей средостение. Это осложнение может быть выявлено при рентгенологическом исследовании, клинически у таких больных отмечают боли в области сердца, чувство тяжести за грудиной, тахикардия. Постепенно эти

явления ликвидируются, лишь изредка осложнение носит стойкий характер и усугубляется, иногда может сформироваться грыжа средостения.

### ***Механизм действия ПП***

Выделяют два основных механизма действия искусственного пневмоперитонеума при туберкулезе легких. Механический — заключается в уменьшении эластического напряжения легкого и частичном сближении стенок каверны. Второй механизм — нейро-рефлекторный, согласно которому введение воздуха в брюшную полость вызывает висцеро-висцеральный рефлекс, приводящий к снижению тонуса эластических и гладкомышечных элементов легкого.

### ***Показания для ПП***

Инфильтративный туберкулез легких с локализацией поражения ниже уровня ключицы, подострый диссеминированный туберкулез, пневмоническая фаза первичного туберкулеза легких, фиброзно-кавернозный туберкулез с прикорневой локализацией каверн, легочное кровотечение. (Картозия Л.С., 1958; Рейхурд В.М., Сыртанова А.А., 1973; Урсов И.Г., Рейхурд В.М., 1976; Raj V. et al., 1994; Bhagi R. P. et al., 1996).

### ***Противопоказания к ПП***

Крайняя степень истощения; слабость передней брюшной стенки, наличие грыж; сопутствующие заболевания органов брюшной полости или перенесенные операции; тяжелые сопутствующие заболевания, дыхательная недостаточность II — III степени, распространенные формы фиброзно-кавернозного или цирротического туберкулеза, субплевральная локализация каверн выше уровня III ребра, казеозная пневмония (Шаклейн И.А., 1953; Аберман А.А., 1964; Каневская Н.Г., 1969, Фтизиатрия: национальное руководство, 2007).

### ***Методика ПП***

Первичный ПП накладывают на начальном этапе химиотерапевтического лечения.

Введение воздуха в брюшную полость производится натощак (за 1–2 ч до обеда или завтрака) специальной тупоскошенной иглой с мандреном. Прокол брюшной стенки производится по наружному краю левой прямой мышцы живота на 2 см ниже пупка (по методике Шаклейна И.А., 1959). Перед введением газа опера-

ционное поле обрабатывается 5–10% йодной настойкой или спиртом.

В момент введения газа в брюшную полость отмечаются небольшие дыхательные колебания, а после временного выключения аппарата они устанавливаются на отметках шкалы: +2, +4, +6. При первой инсуффляции вводится 400–500 мл воздуха, через день повторяется такой же объем, далее, спустя 4–5 дней, добавляется 600–700 мл газа. В дальнейшем вдувание воздуха делается один раз в 7–10 дней по 800, реже по 1000 мл.

После первичного введения газа больные, как правило, испытывают иррадиирующую по ходу диафрагмального нерва боль в подлопаточной, под- и надключичной областях. После повторных введений газа эти неприятные ощущения исчезают. Для получения лечебного эффекта ПП достигают подъема купола диафрагмы в вертикальном положении до передних отрезков 5–6 рёбер. Данную высоту стояния диафрагмы поддерживают на протяжении всего периода коллапсотерапии – не менее 8 месяцев. Прекращение (ропуск) ПП проводится постепенно под контролем рентгеноскопии путем увеличения интервалов между инсуффляциями.

### ***Осложнения ПП***

При лечении ПП осложнения встречаются значительно реже, чем это наблюдается при наложении искусственного пневмоторакса. Наиболее грозным осложнением, наблюдавшимся при лечении пневмоперитонеумом, является воздушная эмболия. Частота ее, по данным различных авторов, колеблется от 0,02 до 0,1% (Воробьев С.И., 1948; Загороднева Е.Т., 1957; Тачев О.Т., 1964; Simmonds F., 1952; Bailey W. H., 1948; Berbescu O. et al., 1964; Saliba O.A., Maya G., 1965). Частым осложнением ПП является появление выпота, которое встречается по данным литературы от 2 до 8% случаев (Шаклейн И.А., 1955; Загороднева Е.Т., 1957; Григоров А.А., 1958; Радэн В.А., 1959; Fraser J.W., 1950; Mitchell R.S. и соавт., 1947; Trimble H. G. и соавт., 1948). Выпот при пневмоперитонеуме обычно имеет серозный характер, стерил, не требует прекращения инсуффляций и самостоятельно рассасывается (Шаклейн И.А., 1956; Харчева К.А., 1972). Клинические проявления пневмоперитонита либо отсутствуют, либо скудно выражены в виде малой субфебрильной температуры, тупых болей в животе. Большинство авторов связывает появление выпота в брюшной полости с раздражением брюшины вводимым в брюшную полость воздухом.

Самым частым осложнением при лечении ПП является подкожная эмфизема. Она установлена у 6,2–9% больных (Шаклейн И.А., 1955; Загороднева Е.Т., 1957; Радэн В.А., 1959; Тачев О.Т., 1960; Коронейко Г.М., 1968; Ravina A., 1952). Подкожная эмфизема возникает в результате неправильного положения иглы, когда она находится надбрюшинно, а не в брюшной полости. Обычно подкожная эмфизема концентрируется вокруг места укола и не представляет собой большой опасности. Воздух может проникать в подкожную клетчатку, распространяться на туловище, шею, нередко — в мошонку, малый таз у женщин. Признак подкожной эмфиземы — «хруст», определяемый при пальпации. В течение 2–5 дней воздух, как правило, рассасывается. Реже наблюдается медиастинальная эмфизема, развивающаяся в результате введения воздуха между париетальным листком брюшины и фасцией, покрывающей мышцы живота. Характерные признаки — боли за грудиной, в области шеи, хриплый голос, иногда нарастающее чувство удушья, «хруст» в области шеи и яремной ямки. При введении небольшого количества воздуха указанные симптомы исчезают в течение 2 дней при условии соблюдения постельного режима. Перфорации органов брюшной полости встречаются очень редко, из них чаще выявляют прокол стенки толстой кишки с введением в нее воздуха, хорошо определяемого рентгенологически. Специальных мероприятий для ликвидации этого осложнения не требуется.

#### ***Комбинированная коллапсотерапия***

Разработана методика комбинированной коллапсотерапии для больных распространенным туберкулезом с наличием множественных сформированных каверн, локализующихся не только в средних и/или нижних, но и в верхних отделах легких. Сочетанную коллапсотерапию начинают с пневмоперитонеума параллельно с назначением химиотерапии. Спустя 2–3 месяца присоединяют искусственный пневмоторакс на стороне верхнедолевой локализации сформированной каверны.

#### ***Динамика степени нарушения регионарного кровотока и функции внешнего дыхания при применении ПП***

В ЦНИИТ РАМН (Багдасарян Т.Р., Васильева И.А., Сигаев А.Т., 2008) была изучена динамика регионарного кровотока с помощью стинциграфии легких с введением радиофармпрепарата (РФП) МАА Тс-99m у больного, лечившегося с применением ПП. Анализ полученных данных показал, что к концу лечения наблюдалась выраженная положительная динамика степени нарушения

регионарного кровотока лёгких. До лечения нормальные показатели регионарного кровотока не наблюдались ни у одного больного, к концу же лечения, через 8 месяцев 0 степень была у 24-х из 41 больного, что составило 58,5%. II степень к 8 месяцам лечения наблюдалась у 3-х (7,3%) больных. III степень нарушения в начале лечения была установлена у 30-и (73,2%), а к концу лечения у 2-х (4,9%) пациентов, что 14,9 раз превышает показатели до лечения. Также при изучении динамики функции внешнего дыхания при лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких, выделяющих ЛУ МБТ, с применением искусственного ПП было установлено, что после формирования газового пузыря достоверных изменений ЖЕЛ не наблюдалось ни у одного больного, а через 8 месяцев лечения показатели ЖЕЛ были в пределах нормальных значений у 17 пациентов, что составило 41,5%, тогда как до начала лечения лишь у 7 (17,1%), т.е. ПП достоверно не влияет на функцию внешнего дыхания.

### ***Клапанная бронхоблокация***

На основании многолетних научных исследований, выполненных в г.Барнауле, и клинических испытаний, проведенных в различных клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Томска, Тюмени, Кемерово и других городов России, разработан метод лечения туберкулеза легких и его осложнений путем применения эндобронхиального клапана. Новым в предложенном методе лечения туберкулеза является создание лечебной гиповентиляции и ателектаза в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции. Локальный искусственный коллапс легкого (ЛИКЛ) — новый вид коллапсотерапии, осуществляемый путем установки в бронхах специального устройства — эндобронхиального клапана (ЭК).

Клапан сделан из резиновой смеси (регистрационное удостоверение № ФС 01032006/5025-06 от 21.12.2006), индифферентной для организма человека, и представляет собой полый цилиндр. Внутреннее отверстие клапана с одной стороны имеет ровную круглую форму, с другой — выполнено в форме спадающего лепесткового клапана, запирающегося избыточным наружным давлением и собственными эластическими свойствами материала, из которого он изготовлен. Две трети наружной поверхности клапана составляют тонкие пластинчатые радиальные лепестки для фиксации его в бронхе. Установка клапана производится как ригидным бронхоскопом, так и бронхофиброскопом. Размер клапана за-

висит от локализации туберкулезного процесса и диаметра дренирующего бронха, куда он устанавливается (долевой, сегментарный, субсегментарный), и должен превышать диаметр просвета бронха в 1,2–1,5 раза. Клапан позволяет отводить из очага поражения воздух, мокроту, бронхиальное содержимое при выдохе и кашле. При этом обратного поступления воздуха в пораженные участки легкого не происходит, тем самым достигается постепенное состояние лечебной гиповентиляции и ателектаз легочной ткани.

#### ***Преимущества ЛИКЛ:***

- Технология может успешно применяться для лечения любых форм туберкулеза легких, сопровождающихся деструкцией.
- Наличие MDR и XDR туберкулеза, а также наличие ряда тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, токсический гепатит, ХОБЛ) не является противопоказанием для КББ.
- Использование КББ является чрезвычайно экономически выгодным при лечении больных туберкулезом, так как позволяет сократить:
- сроки стационарного лечения
- частоту дорогостоящего хирургического лечения
- частоту инвалидизации

#### **Заключительная часть (20 минут)**

Заключительную часть рекомендуется посвятить обсуждению материалов ранее опубликованных научных работ или собственных исследований и акцентировать внимание на том, что в настоящее время стала очевидна необходимость пересмотра показаний и вклада коллапсотерапии в лечение больных с деструктивными лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких при ограниченных возможностях хирургического вмешательства.

По данным Ю.А. Степановой и В.Г. Бурджанадзе (2004) использование искусственного пневмоперитонеума позволяет более чем у 60% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом добиться прекращения бактериовыделения и клинико-рентгенологического излечения.

А.С. Борзенко и соавт. (2007) применением пневмоперитонеума в группе больных МЛУ-туберкулезом добились к 6 месяцу лечения прекращения бактериовыделения у 75,7%, закрытия полостей распада у 61,3% пациентов. Продолжение ПП на санаторном этапе лечения по данным В.Ю. Мишина и соавт. (2007) позволяет при 100% эффективности добиться излечения с малыми остаточными изменениями.

Положительную роль коллапсотерапии в повышении эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких с МЛУ отмечают: Мотус И.Я. и соавт. (2005), Гуссейнов Г.К. и соавт. (2007), Салмаханов А.Р., Пахиева Х.Ю. (2007), Nitta A.T. et al. (1993), Raj B. et al. (1994), Bhagi R.P. et al. (1996).

По данным Багдасарян Т.Р. (2008) комплексное лечение с применением ПП у впервые выявленных больных деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких позволяет добиться прекращения бактериовыделения в 55,4% случаев через 3 месяца и в 95,2% – через 8 месяцев, в том числе у 84% больных с МЛУ МБТ против 27,7, 83 и 46,7% при традиционной химиотерапии соответственно,  $p < 0,05$ ,  $< 0,05$ ,  $< 0,01$ . Комплексное лечение у этих больных способствует раннему заживлению деструктивных изменений в легких: через 3 месяца – у 30,1%, а к окончанию 8 месяцев – у 94% больных. При использовании лишь противотуберкулезной терапии соответствующие показатели составили 10,6% и 68,1%, соответственно:  $p < 0,02$ ,  $< 0,01$ . Включение ПП в лечение больных с вторично резистентным туберкулезом легких также значительно повышает его эффективность, обеспечивая абациллирование мокроты в 87,6% случаев, в том числе при полирезистентности МБТ – в 89,7%, при МЛУ МБТ – в 83%, при ШЛУ – в 77,1%. При химиотерапевтическом лечении соответствующие показатели составили: 44,3, 54,2, 44,4 и 31,6% соответственно.  $p < 0,01$ , заживление полостей распада было достигнуто в 82,6% наблюдений против 40,0% – при применении только химиотерапии,  $p < 0,01$ .

У больных распространенным поликавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ применение химиотерапии и комбинированной коллапсотерапии (ИП+ПП) позволяет добиться прекращения бактериовыделения в 75,6% случаев, в том числе при МЛУ – в 75,7%, при ШЛУ – у 64,5% больных. При терапевтическом лечении эти показатели составляют соответственно: 36,7%, 31,6% 17,4%,  $p < 0,01$ . Происходило усиление регенеративных процессов в легких и заживление полостей распада у 76,6% больных, в том числе размерами 2–4 см в диаметре – у 82,9% против 17,0% и 19,6% соответственно при применении только химиотерапии.  $p < 0,01$ .

В результате использования комбинированной коллапсотерапии отмечено достоверное заживление тонкостенных сформированных каверн во всех случаях, а фиброзных – в 38,5%. Напротив, в группе больных, получавших только химиотерапию, соответствующие показатели составили 52,3% и 2,9%,  $p < 0,01$ .

Эффективность клапанной бронхоблокации доказана в многочисленных исследованиях. А.В. Левин, Е.А. Цеймах, П.Е. Зимонин (ГОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Краевое государственное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер») анализировали результаты лечения 111 больных с легочными кровотечениями, из них у 40 (36%) были кровотечения I степени, у 44 (39,6%) – II степени, у 27 (24,4%) – III степени. У 58 из них (основная группа) была использована клапанная бронхоблокация, а 53 пациентам проводили временную окклюзию бронха поролоновым обтуратором, пропитанным антибиотиком (контрольная группа). Различные осложнения в ходе лечения возникали у пациентов из контрольной группы в 86,8%, а у пациентов из основной группы – в 34,5% случаев, т.е. в 2,5 раза реже ( $p < 0,001$ ). В частности, наиболее тяжелое осложнение (гемоаспирационная пневмония) у пациентов контрольной группы отмечалась в 18% случаев, а у пациентов основной группы – в 5,2% случаев ( $p < 0,01$ ). Симптомы легочного кровотечения после временной окклюзии бронха возникли у 27 (24,3%) пациентов: у 7 (12,1%) пациентов основной группы и у 20 (37,7%) группы сравнения, что вызвало необходимость повторной экстренной бронхоскопии в группе сравнения в 3,1 раза чаще, чем в основной группе ( $p < 0,001$ ). Положительная рентгенологическая динамика (уменьшение и рассасывание очагов и инфильтрации, уменьшение и заживление полостей деструкции в легких) наблюдалась у 40 (69%) пациентов основной группы и у 8 (15,1%) группы сравнения, что в 4,6 раза меньше, чем в основной группе ( $p < 0,001$ ). В процессе комплексного лечения отмечено прекращение бактериовыделения у 37 (63,8%) пациентов в основной группе, что в 11,2 раза больше, чем в группе сравнения (в группе сравнения – у 3 (5,7%) больных) ( $p < 0,001$ ). В основной группе на этапе стационарного лечения погибли трое пациентов (5,2%). В группе сравнения – 16 (30,2%) пациентов, что в 5,8 раза больше, чем в основной группе ( $p < 0,01$ ). Таким образом, применение эндобронхиального клапана является эффективным средством остановки легочного кровотечения при туберкулезе легких.

Также авторы анализировали эффективность клапанной бронхоблокации у 110 пациентов с бронхоплевральными свищами. В госпитальном периоде в результате использования клапанной бронхоблокации расправление легкого и прекращение функционирования бронхиального свища наступило у 48 (92,3%) больных.

В группе сравнения в эти же сроки расправление легкого и закрытие бронхиального свища консервативными методами отмечено у 33 (56,9%) пациентов, что меньше, чем в основной группе в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). Отдаленные результаты лечения в группе сравнения прослежены у 16 больных в сроки от 1 года до 3 лет. После госпитального периода у части больных — 1 (6,7%) из основной группы и у 6 (37,5%) из группы сравнения ( $p < 0,02$ ) оставались эмпиемы остаточных плевральных полостей, поэтому для ликвидации этого осложнения им вновь потребовалось выполнить оперативное вмешательство в виде экстраплевральной фрагментационной торакопластики.

Хорошие результаты применения метода были получены и при лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (анализированы результаты лечения 108 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, из которых у 85 чел. отмечалась множественная лекарственная устойчивость возбудителя). Численность основной группы составила 63 чел., а у 45 больных применяли искусственный пневмоторакс (контрольная группа). Длительность окклюзии в основной группе составляла в среднем  $212,3 \pm 12,2$  дня, максимальный срок окклюзии — 365 дней. У 57 (90,5%) пациентов основной группы через 3 месяца после клапанной бронхоблокации достигнута стабилизация и положительная динамика в течение туберкулезного процесса, что было больше аналогичного показателя в группе сравнения в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца после начала комплексного лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у 58 (92,1%) больных в основной группе и у 34 (75,6%) пациентов в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев после начала комплексного лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у 61 (96,8%) больного в основной группе и у 36 (80,0%) пациентов в группе сравнения ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, клапанная бронхоблокация является эффективным малоинвазивным немедикаментозным методом лечения различных форм туберкулеза легких, включая лекарственно-устойчивые формы и его наиболее частые осложнения, такие как легочное кровотечение и бронхоплевральные свищи.

#### Рекомендуемая литература

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996. — глава 9.7. — Коллапсотерапия. — С. 351–365.

2. Багдасарян Т.Р. Эффективность применения пневмоперитонеума в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. — Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — М., 2008. — 190 с.
3. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложнённом туберкулёзе лёгких. — Барнаул, 2008. — 29 с.
4. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ. — Проблемы туберкулеза, 2003. — № 2.— С. 50–53.
5. Мотус И.Я., Скорняков С.И., Кильдюшева Е.И. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя. — Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005. — № 12. — С. 22–26. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 4.5. «Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза»**

*Примерный план лекции (4 ч)*

Особые ситуации, освещаемые в лекции:

1. беременность;
2. грудное вскармливание;
3. сахарный диабет;
4. почечная недостаточность;
5. печеночная недостаточность;
6. судорожные состояния;
7. психические нарушения
8. наркотическая зависимость.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.5. «Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза» и знания, полученные при изучении темы 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Во вводной части рекомендуется привести особые ситуации, встречающиеся при лечении МЛУ-туберкулеза, и осложняющие ведение больных.

#### **Основная часть (160 минут)**

##### **1. Беременность**

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают во втором триместре беременности.

Лекарственные препараты особенно опасны в начале беременности. В первые 6–8 недель формируются органы и системы эмбриона, а некоторые вещества могут вызвать пороки развития. В 16 недель окончательно сформировавшаяся плацента начинает выполнять роль барьера, и некоторые препараты лишаются возможности проникать в организм ребенка.

При лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза у беременной женщины из режима исключается стрептомицин.

При необходимости применения препаратов резерва лечение начинают во втором триместре беременности или же ранее в случае тяжелого состояния пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести

процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов.

При беременности нельзя назначать этионамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

Таблица

**Безопасность противотуберкулезных препаратов при беременности**

Лекарственный препарат	Класс
Пиразинамид	С
Этамбутол	В
Капреомицин	С
Канамицин, амикацин	D
Фторхинолоны	С
Этионамид	С
Циклосерин	С
ПАСК	С
Клоfazимин	С
Кларитромицин	С
Амоксициллина клавуланат	В

**Классы безопасности:**

**А** — безопасность установлена в ходе клинических испытаний на людях;

**В** — исходя из результатов исследований на животных, препарат расценивают как предположительно безопасный;

**С** — степень безопасности не определена, клинические испытания на людях не были проведены, а испытания на животных или не показали никакого неблагоприятного воздействия, или также не были проведены;

**D** — препарат небезопасен, существует риск, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации.

В ходе первичного обследования все женщины репродуктивного возраста, больные МЛУ-ТБ, должны пройти обследование на беременность. Во время лечения по поводу МЛУ-ТБ всем женщинам настоятельно рекомендуется пользоваться противозачаточными средствами. Поскольку эффективность пероральных противозачаточных средств может снижаться из-за их взаимодействия с противотуберкулезными препаратами, для профилактики бере-

менности можно использовать метод депонирования медрокси-прогестерона (Деро-Провера) внутримышечно каждые 13 недель или же барьерные методы контрацепции (например, диафрагмы или презервативы) в течение всего курса лечения.

## 2. Грудное вскармливание

При лечении активного туберкулеза у кормящей матери ребенка переводят на искусственное вскармливание. Действие противотуберкулезных препаратов при грудном вскармливании окончательно не изучено.

Новорожденные подвержены высокому риску развития диссеминированного ТБ. Матери особенно с положительным результатом микроскопии мокроты должны избегать тесного контакта с ребенком, заботу о котором должны взять на себя родственники.

## 3. Сахарный диабет

Сахарный диабет — это группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина, в результате чего развивается гипергликемия — стойкое увеличение содержания глюкозы в крови. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого.

К основным симптомам сахарного диабета относятся:

**Полиурия** — усиленное выделение мочи, вызванное повышением осмотического давления мочи за счёт растворённой в ней глюкозы (в норме глюкоза в моче отсутствует). Проявляется учащённым обильным мочеиспусканием, в том числе и в ночное время.

**Полидипсия** (постоянная неутолимая жажда) — обусловлена значительными потерями воды с мочой и повышением осмотического давления крови.

**Полифагия** — постоянный неутолимый голод. Этот симптом вызван нарушением обмена веществ при диабете, а именно неспособностью клеток поглощать и перерабатывать глюкозу в отсутствие инсулина (голод среди изобилия).

**Похудание** (особенно характерно для диабета первого типа) — частый симптом диабета, который развивается, несмотря на повышенный аппетит больных. Похудание (и даже истощение) обусловлено повышенным **катаболизмом** белков и жиров из-за выключения глюкозы из энергетического обмена клеток.

К вторичным симптомам относятся:

- зуд кожи и слизистых (вагинальный зуд),
- сухость во рту,
- общая мышечная слабость,
- головная боль,
- воспалительные поражения кожи, трудно поддающиеся лечению,
- нарушение зрения.

В мире в настоящее время порядка 169 млн больных сахарным диабетом (2–4% населения развитых стран). Прогноз: через 25 лет – 300 млн. Сахарный диабет с его осложнениями вышел на 3 место среди причин смерти (в 1975 г. занимал 17 позицию).

Сочетание туберкулеза и сахарного диабета становится все более актуальной медицинской и социальной проблемой. Больные сахарным диабетом в 4–11 раз чаще болеют туберкулезом, причем у больных сахарным диабетом 1 типа заболеваемость туберкулезом в 5,3 раза выше. Сочетание туберкулеза легких с сахарным диабетом 1 типа чаще встречается у мужчин, а 2 типа – у женщин. В структуре общей распространенности сахарного диабета в сочетании с туберкулезом 45% приходится на сахарный диабет 1 типа и 55% на сахарный диабет 2 типа.

Выделяют три возможных варианта сочетания сахарного диабета и туберкулеза:

1. Туберкулез развивается на фоне сахарного диабета – 82% наблюдений. Причем пики заболеваемости туберкулезом у больных сахарным диабетом приходятся на 1–2 и 13–14 годы болезни. В связи с тем, что первые годы течения диабета характеризуются нестабильностью иммунного статуса организма, а после 13 лет заболевания создается фон длительного нарушения обмена веществ, что благоприятствует у таких больных развитию туберкулеза.
2. Оба заболевания выявляются одновременно – 8–17%.
3. Туберкулез предшествует сахарному диабету – 1–10%.

Нарушение углеводного обмена у больных сахарным диабетом неминуемо ведет к нарушению белкового и жирового обмена. В легких, как и в других органах – мишенях, преимущественно за счет микроангиопатии. Происходит утолщение альвеолярно-эпителиальной и базальной капиллярной мембран вследствие неферментативного гликолиза белков мембран. Из-за усиления процессов перекисного окисления липидов происходит липодистрофия альвеолоцитов. Недостаток инсулина, который является регулятором синтеза и секреции сурфактанта, приводит к его дефициту и развитию микроателектазов. Сочетание сахарного диабета и тубер-

кулеза протекает по типу «синдрома взаимного отягощения». Начало туберкулезного процесса в 65–70% случаев сопровождается декомпенсацией диабета. У 29% – субкомпенсацией. Только у 6–7% – туберкулез развивается на фоне компенсации углеводного обмена. Присоединившийся туберкулез неблагоприятно влияет на течение сахарного диабета, он приобретает лабильное течение: учащаются гипергликемические состояния, кетаацидозы, увеличивается потребность в инсулине, наиболее бурно идет поражение печени по типу диабетической липодистрофии. В свою очередь течение туберкулеза характеризуется преобладанием экссудативно-некротической тканевой реакцией с бурным прогрессированием (более характерно для 1 типа).

В 50–80% случаев у больных сахарным диабетом встречается инфильтративный туберкулез. Это часто распространенные (по типу лобитов), деструктивные процессы. Нередко встречается нетипичная локализация – передние сегменты. В 40% инфильтраты выявляются в нижней доле. Туберкулемы встречаются в 8–25% наблюдений. Их отличает большая величина, множественность, склонность к распаду. Бактериовыделение регистрируется у 75–80% больных, вероятность лекарственной устойчивости как общепопуляционная.

Больным сахарным диабетом проводится комплексное лечение по общим принципам. Сахарный диабет не является противопоказанием для применения какого-либо способа лечения туберкулеза, в том числе и хирургического. Химиотерапия стандартная, зависит от лекарственной устойчивости штаммов МБТ. Интенсивную фазу лечения желательно проводить в условиях стационара. Патогенетическая терапия, коллапсотерапия должны широко использоваться. Хирургическое лечение при возможности должно быть проведено, т.к. риск реактивации туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией в 3–6 раз выше. Но и риск послеоперационных осложнений тоже выше.

Необходимо учитывать влияние противотуберкулезных препаратов на углеводный обмен: изониазид, протионамид – снижают секрецию инсулина, рифампицин, ГИНК, ПАСК – усиливают инсулинорезистентность. После начала химиотерапии значительно увеличивается потребность в инсулине и сахароснижающих препаратах. Особенностью течения сахарного диабета на фоне химиотерапии является склонность к гипергликемии и ночной гипогликемии, отсутствие склонности к кетаацидозу на фоне выраженной гипергликемии.

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно).

В ходе лечения МЛУ-ТБ у больных, страдающих диабетом, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови, в противном случае эффективность лечения значительно снижается. Чаще всего именно врач, лечащий страдающего диабетом больного МЛУ-ТБ, несет ответственность за то, чтобы при лечении были учтены особенности его состояния. Диабет часто становится причиной побочных эффектов при лечении МЛУ-ТБ, в особенности нарушения функции почек и периферической нейропатии.

При лечении страдающих диабетом больных МЛУ-ТБ рекомендуется руководствоваться следующими принципами:

#### 1. Медицинское наблюдение

- При лечении необходимо уделять пристальное внимание проблемам диабета. Врач-фтизиатр должен работать в тесном сотрудничестве с врачом, ведущим данного пациента по поводу диабета.

#### 2. Обучение пациентов

- Все врачи и медсестры, участвующие в лечении пациентов с диабетом, должны быть знакомы с основами диеты при наличии этого заболевания.
- Контроль массы тела.
- Физические упражнения.
- Профилактика развития «диабетической стопы».
- Распознавание пациентами симптомов гипо- и гипергликемии.

#### 3. Контроль за уровнем глюкозы

- Целью должно быть сохранение уровня глюкозы в капиллярной крови на уровне 3,3–6,3 ммоль/л перед приемом пищи и 5,6–7,8 ммоль/л перед сном. Если у пациента ранее отмечали гипогликемию, значения должны быть выше.
- До тех пор, пока данная цель не будет достигнута, пациент может нуждаться в интенсивном слежении за уровнем глюкозы.
- Если пациент получает стабильные дозы инсулина, для того, чтобы убедиться в достижении поставленной цели, уровень сахара в крови можно проверять четыре раза в неделю.

- Если пациент принимает пероральные препараты для лечения диабета, уровень сахара в крови можно проверять два раза в неделю.

#### 4. Регулярные контрольные исследования

- Уровень калия и креатинина в сыворотке крови следует проверять в течение первого месяца наблюдения еженедельно, а затем не реже одного раза в месяц.
- При повышении уровня креатинина следует проверить клиренс креатинина и скорректировать дозировки противотуберкулезных препаратов. После корректировки дозировок уровень креатинина следует проверять еженедельно, до тех пор, пока он не стабилизируется.
- Осмотр глазного дна проводить ежегодно.

#### 5. Скрининг и лечение при повышенном давлении

- Измерять артериальное давление каждый месяц.
- При повышении артериального давления у пациентов, страдающих диабетом, следует начать соответствующее лечение.

#### 6. Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии

- Определять дозы инъекционных препаратов согласно протоколу для лечения больных с почечными осложнениями.
- У пациентов с альбуминурией рассмотреть возможность применения ингибиторов АПФ (более 300 мг/сутки).

### 4. Почечная недостаточность

У некоторых больных ТБ со временем могут развиваться нарушения выделительной функции почек. *Хроническая почечная недостаточность (ХПН)* — симптомокомплекс, развивающийся в результате прогрессирующей гибели нефронов. ХПН характеризуется постепенным ухудшением функциональных способностей почек и связанными с этим нарушениями жизнедеятельности. В настоящее время ХПН находится на 11-м месте среди причин летальности.

ХПН чаще бывает следствием заболеваний почек (хронический диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, амилоидоз почек и др.), динамических или механических нарушений проходимости мочевых путей (почечнокаменная болезнь, сужение уретры и т.д.), сердечно-сосудистых заболеваний, коллагеновых заболеваний, эндокринных нарушений (например, сахарный диабет).

Течение ХПН разделяется на 4 стадии:

1. Латентная стадия протекает практически бессимптомно и может быть выявлена в ходе углубленного клинического исследования. При этом выявляется снижение клубочковой фильтрации до 50–60 мл/мин. Отмечаются увеличение экскреции сахаров, периодическая протеинурия.
2. Компенсированная стадия характеризуется снижением клубочковой фильтрации до 49–30 мл/мин. При этом могут отмечаться незначительные клинические проявления: слабость, быстрая утомляемость, сухость во рту, полидипсия и полиурия. Лабораторное обследование позволяет выявить изостенурию, повышение содержания мочевины и креатинина сыворотки крови.
3. Интермиттирующая стадия – при снижении скорости клубочковой фильтрации до 29–15 мл/мин. При этом отмечаются стойкая азотемия, повышение уровня креатинина, развитие ацидоза. Для данной стадии характерны периоды ухудшения и улучшения состояния больного, связанные с течением основного заболевания, наличием осложнений.
4. Терминальная стадия (подразделяется на четыре периода)

I – клубочковая фильтрация 14–10 мл/мин, водовыделительная функция сохранена (диурез более 1 л). В этот период изменения водно-электролитного баланса могут быть скорректированы консервативной терапией.

IIa – уменьшение диуреза до 500 мл и менее, декомпенсированный ацидоз, нарастание симптомов задержки жидкости, гиперкалиемия, гипернатриемия. При этом изменения сердечно-сосудистой системы и легких носят обратимый характер.

IIb – аналогичные признаки, что и в предыдущем периоде, однако значительно более выражены проявления сердечной недостаточности с застойными явлениями в легких и печени.

III – тяжелая уремическая интоксикация, гиперкалиемия, сопровождающаяся декомпенсацией сердечной деятельности, дистрофией печени, полисерозитом. В данном периоде хронической почечной недостаточности лечебные возможности крайне ограничены, а применение наиболее современных методов лечения зачастую бесперспективно.

При наличии у пациента почечной недостаточности препараты второго ряда следует применять с крайней осторожностью. В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают до-

зировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (таблица 3). Нормальные значения клиренса креатинина: мужчины: 97 – 137 мл/мин, женщины: 88 – 128 мл/мин

Таблица 3

**Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности**

Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Изониазид	300 мг однократно ежедневно или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	25–35 мг/кг/день 3 раза в неделю
Этамбутол	15–25 мг/кг/день 3 раза в неделю
Офлоксацин	600–800 мг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750–1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в день
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Протионамид	250–500 мг в день
Этионамид	250–500 мг в день
ПАСК**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***
Канамицин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***
Амикацин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***

\* – приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

\*\* – натриевая соль ПАСК может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована больным с почечной недостаточностью.

\*\*\* – возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

## 5. Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность – комплекс симптомов, характеризующийся нарушением одной или нескольких функций печени, появляющийся вследствие повреждения её паренхимы. Хроническая печеночная недостаточность развивается постепенно у больных с хроническим гепатитом, циррозом печени.

Классификация:

По течению заболевания:

- острая;
- хроническая.

По стадиям:

- I начальная (компенсированная);
- II выраженная (декомпенсированная);
- III терминальная (дистрофическая), заканчивающаяся печеночной комой;
- IV печеночная кома.

Клинические проявления во время первой стадии: снижение и извращение аппетита, слабость, тошнота, снижение трудоспособности, отвращение к пище, эмоциональные расстройства. Во второй стадии появляются: желтуха, геморрагический диатез, асцит, немотивированная слабость, диспепсические расстройства, гипопропротеинемические отеки. Для третьей стадии характерны: кахексия, глубокие нарушения обмена веществ, дистрофические изменения в других внутренних органах, потеря сознания, спонтанные движения и реакция на боль (в начале комы и в дальнейшем исчезает), расходящееся косоглазие, отсутствие зрачковых реакций, патологические (подошвенные) рефлексы, судороги, ригидность, на ЭЭГ — замедление ритма, уменьшение амплитуды по мере углубления комы.

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиперазид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, ПАСК, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

## **6. Судорожные состояния**

Судорги — непроизвольные мышечные сокращения, вызванные гиперактивностью (раздражением) нейронов различных структур центральной нервной системы, регулирующих движения, обычно сопровождаемые резкой и ноющей болью. Выделяют судороги по механизму развития:

- эпилептические (вызванные патологическим синхронным разрядом большой группы нейронов);
  - неэпилептические.
- по продолжительности:
- более быстрые — клонические;

- более медленные и стойкие — тонические.

У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя применять циклосерин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

## **7. Психические нарушения**

Психические расстройства — клинически определенная группа симптомов или поведенческих признаков, обычно причиняющих страдание и препятствующих функционированию личности. Выделяют: органические психические расстройства (то есть обусловленные органическими нарушениями), расстройства личности, расстройства поведения, эмоциональные (аффективные) расстройства, расстройства связанные (вызванные) применением психоактивных веществ, посттравматическое стрессовое расстройство. Часть этих групп могут пересекаться.

Больных с психическими заболеваниями относят к группе лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом. Снижение интеллекта является фактором, влияющим на иммунитет. Игрет роль неполноценность питания, а также скученность больных в психиатрических стационарах, несоблюдение мер инфекционного контроля. Частота психических заболеваний (шизофрения, эпилепсия, олигофрения) у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания составляет 3–4%. Показатель смертности от туберкулеза психически больных в несколько раз выше, чем в общей популяции. Заболевают чаще больные шизофренией. Наиболее часто диагностируют инфильтративный туберкулез и казеозную пневмонию, бактериовыделение обнаруживают у 60–70% больных.

Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Такая исходная оценка позволяет фиксировать все имеющиеся на момент начала лечения психические нарушения и обеспечивает основу для последующего сравнения на случай, если в ходе лечения появляются какие-либо новые психиатрические симптомы. Все психические заболевания, выявленные в начале или в процессе лечения, требуют принятия соответствующих мер. Очень часто у больных МЛУ-ТБ депрессия и чувство беспокойства имеются уже в момент начала лечения. Зачастую это связано с хроническим характером заболевания и связанными с ним

социально-экономическими трудностями. Для лечения пациентов, страдающих психическими расстройствами, или при наличии побочных реакций, возможно применение психотропных препаратов, индивидуальных сеансов и/или групповой психотерапии. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

### **8. Наркотическая зависимость**

Наркомания — хроническое прогрессирующее заболевание, вызванное употреблением наркотических веществ. Основным признаком зависимости является возникновение абстинентного синдрома, как следствия наличия физической зависимости от конкретного вещества.

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом. В случае необходимости сохранения циклосерина в режиме химиотерапии возможна его замена на теризидон. Пациенты с алкогольной или наркозависимостью представляют собой серьезную проблему. В таких случаях также требуется соответствующее лечение. Следует всячески поощрять полный отказ больных от употребления алкоголя и наркотиков. При этом активное употребление алкоголя или наркотиков не является абсолютным противопоказанием к лечению МЛУ-ТБ. Однако в случае неоднократных перерывов в лечении из-за употребления пациентом алкоголя или наркотиков, лечение МЛУ-ТБ следует прекратить до тех пор, пока не удастся полностью излечить пациента от алкогольной или наркозависимости. Проводимое надлежащим образом лечение под непосредственным наблюдением предоставляет пациенту возможность поддержки со стороны медицинских работников, что существенно помогает в преодолении зависимости.

#### **Заключительная часть (10 минут)**

Еще раз фиксируется внимание слушателей на необходимости соблюдения определенной тактики ведения больных в особых ситуациях при назначении химиотерапии больным с МЛУ-возбудителя, что необходимо для достижения эффективного курса лечения.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996. — Глава 7. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных стар-

ших возрастных групп и с сопутствующими заболеваниями. — С. 283–307.

2. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. — М.: Медицина, 1996. — Глава 10. Туберкулез легких в сочетании с другими заболеваниями. — С. 232–248.
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Под ред. А. Пасечникова, М. Рич. — «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. — 173 с.
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007 — 174 с.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.6. «Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии;
- особенности клинических проявлений и диагностика внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- принципы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.6. «Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» и знания, полученные при изучении модуля 1, темы 1.4. «Эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции».

#### Вводная часть (20 минут)

Во введении рекомендуется напомнить слушателям об актуальности сочетанной инфекции для общественного здравоохранения в России.

В России в 2011 г. пораженность ВИЧ-инфекцией среди людей в возрасте от 15 до 49 лет составила 0,7%, поэтому практически у любого пациента с неясной легочной патологией может оказаться ВИЧ-инфекция. В 2010 г. в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез составил 39% (по данным МЗ РФ, ф. 61), он был лидирующей причиной смерти ЛЖВ, умерших от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией (63,4% в 2010 г. по данным МЗ РФ, ф. 61). Следовательно, у лихорадящего пациента с ВИЧ-инфекцией фтизионастороженность врачей любой специальности должна быть приоритетной в диагностическом поиске. Однако у более чем половины больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции клиническая симптоматика связана с другими вторичными заболеваниями. Это значительно осложняет проведение дифференциальной диагностики туберкулеза у этой категории больных. Знание особенностей клинических и рентгенологических проявлений специфического процесса у больных ВИЧ-инфекцией является начальным этапом диагностического поиска.

## Основная часть (140 минут)

В основной части лекции рассматриваются клинико-рентгенологические проявления туберкулеза органов дыхания и внеторакальных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии. Разбираются вопросы выявления и диагностики специфического процесса у больных ВИЧ-инфекцией.

МБТ – истинно патогенный микроорганизм, способный вызывать заболевание у иммунокомпетентных людей, чаще при неблагоприятных для макроорганизма условиях. Следовательно, туберкулез не является оппортунистическим заболеванием и может развиваться в любой период течения ВИЧ-инфекции.

Как правило, клиническая картина и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от длительности течения ВИЧ-инфекции и определяются степенью утраты иммунного ответа, поэтому особенности клинических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией начинают появляться в периоды значительного снижения количества  $CD4^+$  лимфоцитов.

В стадии инкубации ВИЧ-инфекции до наступления сероконверсии происходит активное размножение вируса, которое нередко приводит к иммунодефициту. В условиях снижения иммунного ответа организма у лиц, инфицированных МБТ, существует вероятность развития активного туберкулеза. Нередко у этой категории больных развитие диссеминированного туберкулеза врачи ошибочно расценивают как проявление «поздних» стадий ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В и 5). Длительное наблюдение за больными, имевшими обострение или рецидив туберкулеза в стадии первичных проявлений, показало, что после транзиторного снижения числа  $CD4^+$  клеток, происходит его восстановление, а эффективность противотуберкулезной терапии не отличается от таковой у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. После завершения основного курса лечения туберкулеза у этих больных еще длительное время общее состояние остается удовлетворительным, рецидивы туберкулеза не возникают, в иммунной системе отсутствуют выраженные изменения и не развиваются другие вторичные заболевания.

В субклинической стадии ВИЧ-инфекции, когда количество  $CD4^+$  лимфоцитов превышает 500 клеток/мкл, ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулеза. Специфический процесс чаще ограничен поражением легких с излюбленной локализацией в сегментах S1, S2, S6 и характерной рентге-

нологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием полостей распада. Однако, поражение внутригрудных лимфатических узлов у этой категории пациентов встречается чаще, чем у больных без ВИЧ-инфекции.

По мере прогрессирования иммунодефицита, туберкулез соответственно степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации.

При исходном количестве  $CD4^+$  лимфоцитов в диапазоне 350–499 клеток/мкл, туберкулез уже начинает приобретать атипичные признаки: снижение частоты выявления деструктивных форм и частое вовлечение в процесс серозных оболочек. Однако, по большинству критериев он еще сохраняет признаки своего классического течения и не представляет значительных трудностей для диагностики. При числе  $CD4^+$  лимфоцитов менее 350 клеток/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания становится преимущественное поражение плевры, перикарда и внутригрудных лимфатических узлов нередко с бронхолегочным компонентом и наличием аденобронхиальных свищей. Отмечается динамичность рентгенологической картины, как в положительную сторону на фоне адекватной противотуберкулезной терапии, так и в отрицательную при ее неэффективности.

Частота регистрации распада в легочной ткани зависит от степени иммуносупрессии, и у пациентов с количеством  $CD4^+$  лимфоцитов менее 350 клеток/мкл легочная деструкция выявляется только у 20–30% больных, в связи с чем снижается вероятность выявления МБТ в мокроте до 30–35%. При исследовании гематологических показателей в начале заболевания у пациентов сочетанной инфекцией выявляется зависимость частоты встречаемости анемии, лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении и ускоренной СОЭ от степени иммуносупрессии.

Для туберкулезного процесса, который развивается у пациентов с исходным количеством  $CD4^+$  лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, наряду с поражением внутригрудных лимфатических узлов характерны милиарная и лимфогенная диссеминация; генерализация с полиорганным поражением и развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулеза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита. Особенностью клинического течения туберкулеза у этих пациентов является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных и

высоких цифр. При развитии глубокого иммунодефицита ( $CD4^+$  лимфоциты менее 100 клеток/мкл) течение туберкулезной инфекции часто (до 40%) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний, наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику. Ввиду практически полной утраты признаков продуктивного гранулематозного воспаления, туберкулез у таких пациентов, как по морфологической, так и по клинической картине приобретает пневмониеподобное течение с массивной бактериолимфемией и значительным количеством возбудителя в органах и тканях. В этот период значительно повышается вероятность выявления МБТ как в мокроте (до 45–70%, даже при отсутствии деструктивных изменений в легких), так и в другом материале (экссудате, ликворе, отделяемом из свища, моче, крови и др.).

Среди больных ВИЧ-инфекцией при очень глубоком иммунодефиците (менее 50 клеток/мкл) в 20–30% случаев яркая клиническая картина опережает появление диссеминации, а у ряда пациентов изменения на рентгенограмме вообще не удается выявить. При этом у 5–10% таких больных можно обнаружить бактериовыделение. Значительно большую информацию о состоянии легочной ткани и ВГЛУ дает компьютерная томография, разрешающая способность которой позволяет выявить «субмилиарную» диссеминацию, имитирующую лишь усиление легочного рисунка на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Подобное состояние во фтизиатрической практике принято характеризовать как туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи, микобактериальная безбугорковая септицимия).

Туберкулезный сепсис описан в 1882 г. французским врачом L.Th.J. Landouzy (1845–1917). Автор отмечал возможность его развития только при состоянии ареактивности макроорганизма. В эру до ВИЧ-инфекции туберкулезный сепсис встречался крайне редко. К 1953 г. был писан всего 81 случай подобного состояния, а после массового начала вакцинации БЦЖ у ВИЧ-негативных пациентов стал казуистикой. Тифобациллез Ландузи приобретает все большую клиническую значимость по мере распространения эпидемии ВИЧ-инфекции. Это всегда генерализованная форма туберкулеза, с массивной бактериемией и наличием в органах и тканях множественных мельчайших участков казеоза без грануляционного вала. Туберкулезный сепсис начинается остро — с высокой температурой, диспепсическими расстройствами при быстро наступающей отрицательной (пассивной) туберкулиновой анергии.

Заболевание прогрессирует, как правило, бурно, порой молниеносно, и в течение 10–30 дней без лечения заканчивается летально. Туберкулезный сепсис от бактериального (стрептококкового, стафилококкового) отличаются отсутствием резких потрясающих ознобов, высокого лейкоцитоза и кожной сыпи, также нехарактерно значительное увеличение селезенки и печени.

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулез множественных локализаций. Внегочечные проявления туберкулеза регистрируются более чем у половины больных с выраженным иммунодефицитом (CD4-клетки менее 200 в 1 мкл). Из внегочечных локализаций наиболее часто поражаются периферические мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы, брюшина, кишечник, печень, селезенка, мозговые оболочки и вещество головного мозга, перикард. Несколько реже – мочеполовая система, кости. Встречается туберкулез редких локализаций с развитием ректальных абсцессов, поражением кожи, яичек и др. При этом частота поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов или плевры при полиорганном туберкулезе составляет 93–100%. Генерализованный туберкулез (три локализации и более) является основным предиктором летальности у больных ВИЧ-инфекцией, при его развитии вероятность летального исхода увеличивается в 30 раз. Достаточно характерным для этого периода течения туберкулеза является специфическое поражение периферических лимфатических узлов. Излюбленной локализацией являются лимфатические узлы шеи, реже подмышечные, над- и подключичные, подчелюстные. Вероятность поражения других групп лимфатических узлов не превышает 5%. У больных ВИЧ-инфекцией важно отличать туберкулез периферических лимфатических узлов и персистирующую генерализованную лимфаденопатию. При персистирующей генерализованной лимфаденопатии узлы обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена, длительно стабильные при динамическом наблюдении. При туберкулезе в группе увеличенных лимфатических узлов лидирует один нередко значительно увеличенный в размерах, или группа лимфоузлов, объединенная в конгломерат. Со временем появляются признаки локального воспаления (гиперемия кожи, флюктуация, свищ). Нередко формируется специфическая аденофлегмона. Решающее диагностическое значение имеет морфологическая верификация с выявлением возбудителя из ткани или отделяемого из свища.

Развитие абдоминального туберкулеза является грозным осложнением течения туберкулеза и сопряжено с высокой летальностью. Среди органов брюшной полости наиболее часто поражаются мезентеральные лимфатические узлы, селезенка, брюшина, кишечник, реже печень. Ведущими проявлениями абдоминального туберкулёза являются болевой синдром, преимущественно в правой подвздошной области, либо нечетко локализованный; диарея; лихорадка до фебрильных и высоких цифр; прогрессирующее снижение массы тела; анемия средней степени тяжести и тяжелая. При проведении ультразвукового исследования критериями, которые позволяют заподозрить абдоминальный туберкулез, являются свободная жидкость в брюшной полости; увеличение забрюшинных, мезентериальных и лимфатических узлов ворот печени; инфильтрация большого сальника; гипоехогенные участки в печени и/или селезенке (специфическая диссеминация). В 60% наблюдений абдоминальный туберкулёз сопровождается развитием осложнений, требующих неотложной операции.

Нередко у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдают туберкулезное поражение ЦНС, которое чаще проявляется менингоэнцефалитом, реже менингомиелитом. Многими авторами отмечается, что самым ценным в дифференциальной диагностике туберкулезного менингоэнцефалита с другими заболеваниями ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией является обнаружение МБТ в ликворе: от 35 до 78% методом ПЦР и от 15 до 40% методом микроскопии и/или посева. Основной особенностью туберкулезного менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией является то, что в подавляющем большинстве случаев клиническая картина начинается с нарушений в поведении больного: апатия, неадекватное реагирование, дезориентация в месте и времени, частично в личности, нарушение навыков самообслуживания, проявление признаков агрессии, выраженное снижение когнитивных функций. У 20% больных при отсутствии менингеального синдрома и наличии когнитивных расстройств регистрируются изменения в ликворе. Процесс характеризуется злокачественным течением с неуклонным прогрессированием и поражением вещества головного мозга (энцефалит). Отмечается высокий уровень летальности (до 80%).

Согласно Постановлению правительства РФ № 892 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г. пациенты с ВИЧ-инфекцией подлежат профилактическим ФГ осмотрам два раза в год. Важно отметить, что

по мере снижения CD4<sup>+</sup> лимфоцитов роль ФГ выявления туберкулеза органов дыхания теряет свою значимость. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией значительно отличается от начала и течения ТБ у лиц с сохранной иммунной системой. Для туберкулеза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. В подавляющем большинстве случаев на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулеза происходит по обращаемости.

ВОЗ рекомендует выявлять туберкулез у людей, живущих с ВИЧ, по обращаемости на основании скрининга четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела), который проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. Лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование в соответствии с национальными рекомендациями для выявления либо активного туберкулеза, либо другого заболевания. Раннее выявление признаков и симптомов туберкулеза, а затем подтверждение диагноза туберкулеза и незамедлительное начало лечения у людей, живущих с ВИЧ, увеличивает шансы на выживание.

Основной принцип диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такой же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом – выявление достоверных признаков специфического воспаления (детекция возбудителя либо морфологическая верификация).

Туберкулиновая чувствительность у больных с активным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции снижается по мере прогрессирования иммунодефицита, и у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 100 клеток/мкл частота регистрации положительной пробы Манту с 2 ТЕ не превышает 10%, а при количестве CD4-клеток более 500/мкл она сопоставима с группой больных без ВИЧ-инфекции (до 95%). Проведенные клинические исследования показали, что при высокой специфичности Диаскин-теста (до 100%), чувствительность этого диагностического метода также снижается по мере уменьшения количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью реакции Манту. В последнее время в клинической практике появились методы диагностики туберкулезной инфекции, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами (Interferon-gamma release assays, IGRA). Тест-система, основанная на этой методике, – QuantiFERON-TB Gold. Этот метод выявляет секрецию гамма-интерферона мононук-

леарами периферической крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10. Последние результаты исследований показывают, что чувствительность IGRA-тестов незначительно превосходит пробу Манту в отношении диагностики активного туберкулеза и ЛТИ у больных ВИЧ-инфекцией. Выявление антител к компонентам микобактерий в современной диагностике туберкулеза не используется.

Самым важным в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является выявление возбудителя. У этой категории больных частота выявления МБТ из мокроты уменьшается по мере снижения количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (ввиду снижения регистрации деструктивных форм). Однако, при глубоком иммунодефиците (менее 100 клеток/мкл), вероятность обнаружения МБТ повышается (за счет огромного количества возбудителя в легочной ткани). У больных полиорганным туберкулезом не менее ценным, чем исследование мокроты, является обнаружение возбудителя в другом диагностическом материале, в связи с чем необходим обязательный поиск МБТ в любых биологических жидкостях и биопсийном материале. Для детекции МБТ целесообразно применять молекулярно-генетические методы, чувствительность и специфичность которых значительно превосходит фенотипические микробиологические методы. Так, по данным клинических исследований В.И. Шахгильдяна и соавт., чувствительность обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР в БАЛЖ составляет 71%, а специфичность – 88,5%; в биоптатах бронха 61,2% и 98% соответственно. Зимин В.Н. показано, что использование ПЦР-диагностики повышает частоту выявления микобактерий туберкулеза в различном диагностическом материале практически в два раза в сравнении с традиционными микробиологическими методами исследования. ВОЗ рекомендует применение GenXpertMTB/RIF как исходный диагностический тест при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией.

В последние годы появились данные об эффективности выявления специфических белков клеточной стенки МБТ (липоарабиноманнана) в моче посредством ИФА (LAM Test) у больных ВИЧ-инфекцией и генерализованным туберкулезом при исходном количестве CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 50 клеток/мкл. Клиническая чувствительность метода составила 67%, а специфичность 96–100%.

При неинформативности туберкулинодиагностики, Диаскин-теста и IGRA-тестов, снижении вероятности выявления МБТ в

мокроте и расширении дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний в диагностике специфического процесса важную роль приобретает малоинвазивная хирургия с целью морфологической верификации туберкулезного процесса.

Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Поэтому гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции утрачивают свои специфические признаки по мере ее прогрессирования. У больных сочетанной инфекцией с количеством  $CD4^+$  лимфоцитов более 350 клеток/мкл сохраняется способность к формированию типичной гранулематозной реакции. В биоптатах пациентов с более тяжелой степенью иммуносупрессии ( $CD4^+$  лимфоциты от 200 до 350 клеток/мкл) преобладает несовершенная стертая гранулематозная реакция. Это свидетельствует о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа и отражает дисфункцию иммунной системы. Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) характеризуется в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления, в большей степени напоминающим неспецифическое бактериальное некротическое воспаление. Однако при проведении гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии в большом количестве (20–50 и более в одном поле зрения). Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии, важно проведение комплексного поэтапного изучения биопсийного материала с проведением гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с мышинными моноклональными антителами *Myc. Tuberculosis* и ПЦР для выявления ДНК МБТ в материале нативном и из парафиновых гистологических блоков.

При отсутствии достоверных маркеров ТБ применяется терапия *ex juvantibus* (лат. *ex* – исходя из, *juvanus* – помогающий). Это лечение, проводимое в целях уточнения диагностики. Крайняя мера, применяемая при значительных диагностических затруднениях. У тяжелых больных ВИЧ-инфекцией при отрицательных результатах исследования на МБТ необходимо начать эмпирическое противотуберкулезное лечение. Схема противотуберкулезной те-

рапии должна состоять из четырех ПТП 1-го ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина.

Согласно алгоритму ВОЗ (2007 г.) у тяжелого больного ВИЧ-инфекцией при отрицательной микроскопии мазка, пробный курс антибиотиков не является обязательным для постановки диагноза туберкулеза и начала противотуберкулезной терапии. Алгоритм направлен на расширение показаний к раннему назначению противотуберкулезной терапии у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией. Исследование по эффективности раннего эмпирического назначения противотуберкулезной терапии у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией, до получения результатов микробиологических анализов, значительно улучшило выживаемость больных. Однако необходимо продолжить усилия по разработке новых, быстрых и недорогих методов диагностики ТБ и стремиться к достоверной его диагностике.

### **Заключительная часть (20 минут)**

Заключительную часть рекомендуется посвятить обобщению и резюме полученных знаний о клинико-рентгенологических проявлениях ТБ у больных ВИЧ-инфекцией и диагностических подходах у этой категории больных.

Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита представляет значительные трудности. Это связано с многообразием клинических и рентгенологических проявлений, не характерных для классического течения туберкулеза, снижением вероятности выявления МБТ в мокроте традиционными методами (мазок, посев), сложностью морфологической верификации туберкулезного процесса ввиду утраты типичных характеристик классического гранулематозного воспаления, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний. Для повышения эффективности диагностических мероприятий необходимо: соблюдение правил сбора мокроты, техники приготовления мазка и посева; исследование различного диагностического материала для выявления МБТ; включение в минимум диагностического обследования при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией молекулярно-генетических методов детекции МБТ; для визуализации характера диссеминации и состояния ВГЛУ применение компьютерной томографии ОГК;

при исследовании операционно-биопсийного материала проведение поэтапной комплексной морфологической диагностики с выявлением возбудителя в тканях.

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза у крайне тяжелых больных применяется терапия *ex juvantibus* с использованием четырех ПТП 1-го ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у больных ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

### Литература

1. Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012. Пер. с англ. /— 2012. — М.: Р.Валент, 2012. — 528 с.
2. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. — ВОЗ, 2012. — 36 с.
3. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. — М.—Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. — 120 с.
4. Нечаев В.В., Иванов А.М., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. — СПб., 2011. — С.311. Глава 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция.
5. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007.
6. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук — М., 2012. — 44 с.
7. Калинин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией/ автореф. дис. канд. мед. наук.— М., 2010. — 29 с.
8. Скопин М.С., Батыров Ф.А. Туберкулез органов брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» 18–19 апреля 2007 г. — М. — С. 51–53.
9. Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В. и соавт. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберку-

леза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 50–54.

10. Lawn S.D., Edwards D.J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. // AIDS. – 2009. – № 23. – P. 1875–1880.
11. Shah M., Variava E., Holmes C.B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145–151.
12. Holtz T. H. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. – Lancet Infect Dis. 2011 Jul;11(7):533-40. Epub 2011 Apr 20.
13. Постановление правительства РФ № 892 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г.

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- режимы химиотерапии больных сочетанной инфекцией в зависимости от результатов ТЛЧ;
- комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия: сроки назначения, взаимодействие, безопасность и переносимость;
- воспалительный синдром восстановления иммунной системы.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией» и темы 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов» и знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Во введении рекомендуется обсудить основные вопросы, на которые предстоит ответить врачу перед началом курации пациента сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ). Важно акцентировать внимание слушателей на ситуациях, возникающих только при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (сроки назначения АРВТ; характеристика нежелательных явлений при назначении комбинированной ПТТ и АРВТ и определение тактики при их развитии).

#### **Основная часть (150 минут)**

В основной части лекции рассматриваются химиотерапия — как основной компонент комплексного лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, а также сроки назначения АРВТ, ее оптимальные режимы в сочетании с ПТТ. Обсуждаются особенности взаимодействия некоторых антиретровирусных препаратов с рифампицином/рифабутином. Разбираются теоретические аспекты возникновения и клинические проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, проявившегося туберкулезом, у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ. Обсуждается лечебная тактика при его развитии.

Принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такие же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом:

- своевременное начало лечения.
- комбинированное лечение (4–6 ПТП);
- длительное лечение;
- использование рациональных организационных форм лечения, удобных для больного;
- индивидуализированный подбор схемы химиотерапии на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза;
- преимущество в ведении больного между стационарным и амбулаторными этапами, при миграции, между ведомствами.

Кроме того, добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией:

- совместное ведение пациента фтизиатром и инфекционистом.
- своевременное назначение АРВТ;
- проведение профилактики котримоксазолом (бисептолом) на фоне ПТТ у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 клеток/мкл;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других, помимо туберкулеза, вторичных заболеваний;
- выявление и адекватная коррекция нежелательных явлений.

### *Химиотерапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*

Химиотерапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза, а у тяжелых больных целесообразно даже ее эмпирическое назначение при подозрении на туберкулез.

Выбор начального режима у больного ВИЧ-инфекцией должен быть основан на данных о лекарственной чувствительности МБТ как минимум к HR на основании результатов ускоренных методов ТЛЧ. Для больных ВИЧ-инфекцией это особенно актуально, так как многочисленные проведенные исследования демонстрируют связь эпидемий МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.

В 2009 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ 58 публикаций, посвященных этой связи. По результатам анализа выявлена высокая вероятность корреляции ВИЧ-инфекции и первичной МЛУ МБТ.

По данным Зиминой В.Н. и соавт. по изучению спектра ЛУ у больных ко-инфекцией в сравнении с моноинфекцией туберкулеза было выявлено, что первичную МЛУ МБТ у пациентов с сочетанной инфекцией достоверно чаще регистрировали при исходном количестве  $CD4^+$  лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (35,4%), чем у больных с большим количеством  $CD4$ -клеток (19,2%), что соответствовало частоте встречаемости МЛУ МБТ (20,4%) у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Авторы предполагают, что выявленная связь степени иммуносупрессии и МЛУ-ТБ, вероятно, объясняется более значимой ролью свежего заражения, «суперинфекции» в патогенезе развития заболевания над реактивацией эндогенной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией при иммунодефиците. И такие пациенты чаще заражаются штаммами МБТ с МЛУ, широко циркулирующими в настоящее время в популяции.

Поэтому принципиально важным в диагностике туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией является использование всех возможностей для выявления возбудителя и проведения ТЛЧ. Необходимо исследовать для детекции МБТ любой диагностический материал (мокроту, БАЛ, экссудат, ликвор, мочу, кровь, биопсийный материал и др.).

Для ускоренного получения ТЛЧ возможно применение различных молекулярно-генетических методов с возможностью определения ЛУ, как минимум к R (например, «ТБ-Биочип» или «Hain Lifescience» или «GeneXpert MTB/RIF» и другие), а также методов ускоренной культуральной диагностики (например, VASTEC MGIT 960). ВОЗ рекомендует использовать GeneXpert MTB/RIF как исходный диагностический тест у лиц с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ. Выбор метода ускоренной диагностики должен быть обусловлен возможностью лаборатории и количеством проводимых исследований.

В таблице 1 представлены режимы химиотерапии, рекомендованные при различных вариантах ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 1

**Режимы химиотерапии, используемые при различных вариантах ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией**

дефиниция	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
ЛЧ	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9 H Rb/R E [Z]*
Н (S,E)	3 Km /Am R/Rb Z Fq [E]	9 R/Rb Z Fq[E]
МЛУ	Мин 6**–8***Сm Lfx Z Cs PAS Pt [Km/Am] [E]	12–18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
ШЛУ	6–12 Сm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E] [Amx Imp Clr H]	12–18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [E ] [Lzd Amx Imp Clr H ]

\* – при поражении трех локализаций и более, туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе

\*\* – 6 месяцев при условии получения двух отрицательных посевов

\*\*\* – при отсутствии МБТ (контакт из МЛУ-очага) – не менее 8 месяцев

Режим химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при сохраненной лекарственной чувствительности к ПТП назначается комбинацией из 4-х препаратов основного ряда (ежедневный прием изониазида, рифампицина/рифабутина, пипразинамида, этамбутола или стрептомицина) в течение трех месяцев и трех препаратов (изониазида, рифампицина/рифабутина и этамбутола или пипразинамида) в течение еще шести месяцев.

Общая длительность ОКЛ у больных ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев (3 месяца – интенсивная фаза и 6 месяцев – фаза продолжения), а для генерализованного туберкулеза, туберкулезного менингоэнцефалита и костно-суставного туберкулеза – не менее 12 месяцев. При замедленной клинико-рентгенологической динамике ИФ лечения, по решению ВК, может быть продолжена до 5 месяцев. Удлиненные сроки ОКЛ у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами моноинфекцией туберкулеза связаны с более частым возникновением рецидивов у этой категории больных при краткосрочной 6-месячной терапии. Также не рекомендовано у больных ВИЧ-инфекцией использование приема ПТП в интермиттирующем режиме, даже на фазе продолжения. По данным различных исследований рецидивы туберкулеза развивались у больных, принимавших препараты три раза в неделю, более чем в четыре раза чаще в сравнении с ежедневным приемом.

При получении результата ТЛЧ с ЛУ проводится коррекция (индивидуализация) химиотерапии.

При устойчивости к изониазиду он исключается из режима химиотерапии, режим усиливается присоединением фторхинолона и аминогликозида (канамицин или амикацин) или полипептида (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения). При устойчивости к изониазиду и этамбутолу — эти препараты исключаются из режима химиотерапии, к лечению добавляется фторхинолон и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет также 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения). Выбор рифампицина или рифабутина в схеме ПТТ у больного ВИЧ-инфекцией определяется его взаимодействием с антиретровирусными препаратами.

Наиболее длительное лечение туберкулеза с МЛУ МБТ. Фаза интенсивной терапии при лечении МЛУ-ТБ должна продолжаться не менее 6 месяцев при получении двух отрицательных посевов и не менее 8 месяцев при изначальном отсутствии МБТ (например, контакт из МЛУ-очага). Интенсивная фаза в стационарных условиях, т.к. больные нуждаются в более интенсивном мониторинге эффективности лечения и побочных реакций. Фаза продолжения лечения при МЛУ-ТБ длится не менее 12 месяцев.

При ШЛУ-ТБ необходимо использовать все имеющиеся резервы в лечении — все возможные эффективные химиопрепараты, т.к. другой возможности получить лечение от туберкулеза у таких больных не будет. В качестве фторхинолона у таких больных применяется препарат четвертого поколения — моксифлоксацин, а также в схему обязательно включаются линезолид и другие антибиотики широкого спектра действия. При этом длительность лечения инъекционным препаратом (капреомицином) не ограничивается шестью месяцами, а может продолжаться до 12 месяцев и более.

При отсутствии детекции МБТ до начала лечения стандартный режим химиотерапии туберкулеза из 4-х препаратов основного ряда назначается:

- у впервые выявленных больных;
- при раннем рецидиве ТБ, с известными ранее данными о ЛЧ МБТ;
- при позднем рецидиве.

Начальный режим при МЛУ-ТБ может быть назначен без лабораторного подтверждения в следующих случаях:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину.

Коррекция стартового режима лечения проводится после получения ТЛЧ. При отсутствии ТЛЧ для принятия клинических решений следует оценивать эффективность по клинико-лабораторным и рентгено-томографическим данным. Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по режиму ЛЧ-ТБ или режиму лечения с ЛУ, но не МЛУ без применения АРВТ, наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом. Прогрессирование туберкулезного процесса в первые три месяца АРВТ (чаще в первый месяц) может быть связано со ВСВИС. Для дифференциальной диагностики ВСВИС и МЛУ-ТБ необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ. При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса через 2 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом пациент переводится на IV режим лечения (режим для МЛУ-ТБ). При этом обязательно проводится поиск МБТ ускоренными методами.

Важно отметить роль лечебных хирургических вмешательств в лечении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Показания к хирургическому лечению у больных ВИЧ-инфекцией при туберкулезе органов дыхания и внеторакальном туберкулезе не отличаются от таковых у больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом. Однако, эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в значительной степени зависит от своевременного хирургического пособия по поводу внеторакального туберкулеза, прежде всего туберкулеза органов брюшной полости.

В диссертационном исследовании Зиминой В.Н. проанализированы результаты лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии и в сравнении с

больными моноинфекцией туберкулеза. Выявлено у 24,7% пациентов ВИЧ/ТБ с иммунодефицитом ( $CD4^+$  лимфоциты менее 350 клеток/мкл), у 18,8% больных ВИЧ/ТБ с относительно сохранной иммунной системой ( $CD4^+$  лимфоциты более 350 клеток/мкл) и у 8,7% больных моноинфекцией ТБ по лечебным показаниям выполнены различные оперативные вмешательства. Среди больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией 23,0% больных требовалось проведение операций по абсолютным показаниям ( $p < 0,05$  между группами 1 и 3), в то время как пациентам с количеством  $CD4^+$  лимфоцитов более 350 клеток/мкл – только в 12,6% случаев, а среди пациентов без ВИЧ-инфекции – ни одному больному. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в большей степени хирургическое пособие потребовалось для лечения внеторакальных локализаций процесса и прежде всего туберкулеза органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, в то время как у пациентов с количеством  $CD4^+$  лимфоцитов более 350 клеток/мкл и у больных без ВИЧ-инфекции – по поводу туберкулеза органов дыхания.

***Противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией***

До недавнего времени предметом дискуссии являлся вопрос о сроках назначения АРВТ при одновременном лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Некоторые специалисты рекомендовали отложить ее назначение до завершения основного курса лечения туберкулеза. В этом случае ведение пациента упрощается: туберкулез лечится по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается, значительно снижается риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). Однако, у больных с низким числом  $CD4^+$  лимфоцитов задержка с началом АРВТ может привести к развитию других вторичных заболеваний и даже летальному исходу. В настоящее время считается, что диагноз туберкулеза не должен быть препятствием для назначения АРВТ пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В и 5). Данное мнение основано на результатах исследований, которые подтверждают, что одновременное назначение АРВТ и ПТТ у пациентов с количеством лимфоцитов менее 200 клеток/мкл значительно улучшает показатели выживаемости. В 2009 г. опубликованы данные крупного исследования SARIТ, включившего анализ течения заболевания у 429 больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Исход-

ный уровень CD4<sup>+</sup> лимфоцитов колебался от 77 до 254 клеток/мкл (медиана 150 клеток/мкл). В зависимости от начала АРВТ пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата во время основного курса лечения туберкулеза (интегрированное лечение); во второй – после полного завершения курса лечения туберкулеза (последовательное лечение). На основании анализа предварительных результатов в сентябре 2008 г. независимая комиссия остановила исследование в группе последовательной терапии и рекомендовала всем больным начать АРВТ. По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулеза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе интегрированного лечения была достоверно ниже (6 против 13%). Хотя воспалительный синдром восстановления иммунной системы встречался в первой группе достоверно чаще (12,1 против 3,8%), тем не менее, он не повлиял на окончательные результаты лечения и смертность.

Таким образом, было доказано, что у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии АРВТ необходимо назначать в период основного курса лечения туберкулеза. Встал вопрос: как быстро необходимо присоединять АРВТ после начала ПТТ?

В 2010–2011 гг. опубликованы данные еще двух крупных исследований, включивших анализ лечения больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: CAMELIA (661 пациент с медианой CD4<sup>+</sup> лимфоцитов – 25 клеток/мкл) и STRIDE (806 пациентов с медианой CD4<sup>+</sup> лимфоцитов – 77 клеток/мкл). В зависимости от начала АРВТ пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата в течение первых двух недель от начала лечения туберкулеза (ранняя терапия); во второй – в течение двух месяцев после начала ПТТ (отложенная терапия). По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулеза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе раннего лечения была достоверно ниже (17,8 против 26,4% в исследовании CAMELIA). В исследовании STRIDE оценивали частоту смерти или развитие СПИД-индикаторных заболеваний (помимо туберкулеза). Оказалось, что в группе ранней терапии эти состояния регистрировали в 13,0% случаев, а в группе отложенной терапии – в 16,1% ( $p > 0,05$ ). В обоих исследованиях авторы выделили группу пациентов с исходно очень низким количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл). При немедленном начале АРВТ (в течение двух недель

после начала ПТТ) исследователи отметили снижение частоты летальности на 34% (CAMELIA,  $p = 0,004$ ) и 42% (STRIDE,  $p = 0,02$ ). Вместе с тем у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с исходным количеством  $CD4^+$  лимфоцитов более 50 клеток/мкл различий в частоте летальных исходов в зависимости от сроков начала АРВТ выявлено не было.

Лечение активного туберкулеза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что таким пациентам показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРВТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск развития ВСВИС и тяжелых побочных реакций на комбинированную терапию.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при развитии туберкулезного менингита у больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией. Необходима осторожность при назначении АРВТ таким пациентам, так как в этих случаях при немедленном начале АРВТ наблюдалось больше тяжелых побочных эффектов и клинического ухудшения, связанного со ВСВИС по сравнению с началом АРВТ через 2 месяца после начала противотуберкулезного лечения.

В настоящее время дискутируется вопрос: требует ли каждый случай туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией назначения АРВТ. Согласно Российским рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции, АРВТ назначается больному с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при снижении  $CD4^+$  лимфоцитов менее 350 клеток/мкл. В обновленной версии клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для Европейского региона ВОЗ, 2012 г., указано, что назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом вне зависимости от количества  $CD4^+$  лимфоцитов (рекомендация сильная, степень доказательности низкая). Подобной тактики придерживаются специалисты США и Международного общества борьбы со СПИДом.

В рекомендациях по началу АРВТ специалистов Европейского союза приведена таблица, в которой назначение АРВТ показано больным ВИЧ-инфекцией при наличии симптомов вторичных заболеваний (категории В и С по классификации CDC), включая туберкулез, даже при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов более 500 кле-

ток/мкл. В то же время в разделе рекомендаций, посвященном АРВТ у больных туберкулезом, уточняется, что при количестве CD4<sup>+</sup> лимфоцитов более 350 клеток/мкл решение о начале АРВТ принимает лечащий врач.

Рекомендации назначать АРВТ больным с количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов более 500 клеток/мкл основаны только на мнении экспертов и недостаточно обоснованы, так как рандомизированных исследований на этой группе больных не проводилось.

Совместное применение противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии вызывает три основных осложнения:

- индукция ферментной системы цитохрома Р450 и гликопротеина Р рифампицином вызывает снижение концентрации препаратов группы ингибиторов протеазы и, в некоторой степени, ННИОТ. Это проявляется в снижении их активности и развитии устойчивости к антиретровирусному препарату;
- взаимное усиление токсичности двух групп препаратов развивается очень часто, что вызывает отмену терапии врачом или прекращение её пациентом;
- воспалительный синдром восстановления иммунной системы.

АРВТ проводится пожизненно, за исключением терапии в периоде «острой» ВИЧ-инфекции, а также химиопрофилактики во время беременности и при аварийных ситуациях. Выделяют:

- **предпочтительные схемы АРВТ** – схемы с доказанной вирусологической эффективностью, благоприятной переносимостью, экономически обоснованные, назначаемые большинству пациентов;
- **альтернативные схемы** – схемы с доказанной вирусологической эффективностью, хорошей переносимостью, назначаемые особым категориям пациентов или пациентам при наличии противопоказаний к использованию предпочтительных схем;
- **приемлемые схемы** – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

Рекомендации по выбору антиретровирусных препаратов для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом, сводятся к следующему:

**Предпочтительная схема:** зидовудин (или тенофовир) + ламивудин + эфаверенз (в стандартных суточных дозировках). При

массе тела больного 60 кг и более суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг/сутки.

**Альтернативные схемы:**

- 3 НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) – зидовудин + лимивудин + абакавир в стандартных дозах. При исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/лимивудин/абакавир – 1 табл. х 2 раза в день). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (зидовудин/лимивудин + эфавиренз).
- 2 НИОТ (зидовудин + лимивудин в стандартных дозах) + \*невирапин 0,2 г (1 табл.) х 1 раз в день в течение 14 дней, далее по 0,2 г х 2 раза в день (невирапин назначать женщинам при количестве CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 250 клеток в 1 мкл и мужчинам – < 400 клеток в 1 мкл. В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов).
- Тенофовир (зидовудин) + ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир 0,8 г (2 табл.) х 2 раза в день.

**Приемлемая схема:** 2 НИОТ (в стандартных дозах) + ИП – калетра (0,4/0,1 г) + ритонавир (0,3 г) х 2 раза в сутки или саквинавир (0,5 г) + ритонавир (0,4 г) х 2 раза в сутки (С3).

У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг х 2 раза в день подкожно (в течение 6 месяцев).

При назначении в составе АРВТ ингибитора протеазы (ИП) ВИЧ, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки). При использовании в схеме АРВТ Эфавиренза или Ралтегравира, целесообразно заменить R на Rb (300–450 мг в сутки). Если необходимо в схеме противотуберкулезной терапии оставить рифампицин для парентерального введения, то увеличивают дозу Эфавиренза с 600 до 800 мг/сутки, в зависимости от массы тела, а Ралтегравира до 800 мг 2 раза/сутки. При замене в схеме ПТТ препарата рифампицин на рифабутин в режимах АРВТ можно использовать любые усиленные ритонавиром ИП или ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) (если периодически корректировать дозу рифабутина), а также ИП.

При АРВТ нежелательные явления (НЯ) возникают более чем у 50% пациентов в первый год лечения. При ПТТ побочные реакции появляются у 36–68% больных, в зависимости от режима химиотерапии. Из них 70% НЯ развиваются в первые два месяца лечения. Одновременное назначение ПТТ и АРВТ значительно усиливает токсичность схем лечения.

Наиболее частые НЯ при применении комбинированной ПТТ и АРВТ:

- гепатотоксические реакции, основные «виновники»: ПТТ: Z>R>H; АРВТ: ННИОТ>ИП/г>RAL>НИОТ;
- токсическая анемия, основные «виновники»: АРВТ: ZDV>ФАЗТ;
- токсическая гранулоцитопения, основные «виновники»: АРВТ: ZDV>d4T; значительно реже ПТТ: Fq, H, Pas;
- нефротоксичность, основные «виновники»: ПТТ: аминокликозиды, Sap; АРВТ: TDF, IDV;
- ототоксичность, основные «виновники»: аминокликозиды;
- желудочная диспепсия, основные «виновники»: ПТТ: H, R, Z, Pto, Pas; АРВТ: НИОТ (ZDV, d4T, ddI> ФАЗТ);
- кишечная диспепсия, основные «виновники»: ПТТ: R, Fq, Pas; АРВТ: ИП/г (FPV/г>LPV/г>SQV/г>DRV/г>ATV/г>ATV);
- полиневропатия, основные «виновники»: ПТТ: H, Fq; АРВТ: d4T>ddI;
- со стороны ЦНС: тревога, нарушение сна, основные «виновники»: ПТТ: Cs, H, Fq; АРВТ: EFV;
- аллергическая реакция – любой препарат, но чаще ПТТ: аминокликозиды, R; АРВТ: АВС, ННИОТ (NVP>EFV> ETR).

Рекомендованная лечебная тактика при развитии НЯ:

- если препарат, вызвавший НЯ, известен, при 1–2 ст. токсичности (оценка тяжести НЯ – по критериям токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией) – коррекция состояния без отмены/замены препарата, при ее неудаче и усилении токсичности – замена/отмена препарата;
- если препарат, вызвавший НЯ, известен, при 3–4 ст. токсичности производится его отмена/замена с сохранением основной схемы лечения;
- если выявить препарат, вызвавший НЯ, затруднительно, то при 3–4 ст. токсичности – отмена всей схемы лечения с последующим ее возобновлением после коррекции состояния. Коррекцию целесообразно начинать с ПТТ, так как отмена АРВТ ведет к значительно более быстрому развитию резистентности ВИЧ, чем резистентности МБТ.

Важно стараться корригировать НЯ с применением патогенетических средств без отмены препарата и/или схемы терапии.

### ***Тройная инфекция: ВИЧ+ТБ+ХВГВ и/или С***

При наличии хронического гепатита В у больного сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ следует рассмотреть вопрос о более раннем начале АРВТ (при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов  $>350$  клеток/мкл, а, возможно, и  $>500$  клеток/мкл) с использованием препаратов тенофовир и ламивудин. Эти препараты эффективно подавляют репликацию вируса гепатита В. При показании к лечению хронического гепатита В у пациентов, получающих АРВТ, в состав комбинации антиретровирусных препаратов следует включить тенофовир и ламивудин. Решение вопроса о лечении гепатита С целесообразно отложить до окончания терапии туберкулеза.

### ***Воспалительный синдром восстановления иммунной системы***

В середине 1997 – начале 1998 гг. у больных ВИЧ-инфекцией, несколько недель принимавших антиретровирусную терапию, впервые были описаны случаи атипичного течения цитомегаловирусного ретинита и абсцедирующей периферической лимфоаденопатии, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*. Несмотря на то, что эти заболевания были вызваны различными возбудителями, их объединяла связь с началом АРВТ и атипично быстрое и бурное течение болезни на фоне хорошего иммунологического и вирусологического ответа. Со временем установился термин «воспалительный синдром восстановления иммунной системы» (ВСВИС) (*immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS*). Термин ВСВИС используется применительно к проявлениям различных вторичных заболеваний. ВСВИС обычно развивается в первые три месяца после начала АРВТ (чаще в первый месяц). Риск ВСВИС выше при условии назначения АРВТ на фоне глубокого угнетения иммунитета, когда уровень  $CD4^+$  лимфоцитов ниже 100 клеток в 1 мкл.

Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ, ослабляет реакцию воспаления и в значительной степени снижает воспалительные реакции различных вторичных заболеваний. В результате яркость клинических проявлений этих заболеваний стирается. Предположительным механизмом возникновения ВСВИС считается количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей. Этот синдром проявляется бурной воспалительной реакцией с ухудшением симптомов уже имеющегося

вторичного заболевания либо манифестацией латентной вторичной инфекции. Не совсем ясно, почему ВСВИС развивается у одних пациентов и не развивается у других. Выдвигались предположения о генетической предрасположенности к развитию синдрома восстановления иммунной системы. Некоторые ученые полагают, что на частоту возникновения ВСВИС может влиять цитокиновый профиль пациента. Так, в одном из исследований было показано, что у больных, которые имели повышенный уровень ИЛ-6 (интерлейкина, обладающего выраженным противовоспалительным эффектом), частота развития ВСВИС была выше.

Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза, атипичным микобактериозом, ЦМВ-инфекцией и криптококковым менингитом (для РФ в подавляющем большинстве – ТБ).

Туберкулез, как проявление ВСВИС, может протекать в виде усиления воспалительной реакции на проводимую противотуберкулезную терапию, и в этом случае он называется парадоксальным синдромом, связанным с туберкулезом. Если же восстановление иммунитета выявляет не диагностированный ранее туберкулез, то его называют выявляющим синдромом, связанным с туберкулезом.

Признаками ВСВИС, проявившегося туберкулезом, являются высокая температура, одышка, увеличение и воспаление периферических лимфоузлов, внутригрудная и/или мезентериальная лимфаденопатия. Рентгенологически выявляется отрицательная динамика в виде появления диссеминации, увеличения внутригрудных лимфатических узлов, появления плеврального выпота и др.

Частота развития ВСВИС, проявившегося туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, колеблется от 11 до 30% и зависит от степени иммуносупрессии анализируемой группы. Синдром почти всегда купируется на фоне продолжающейся терапии, но в случае тяжелых симптомов может потребоваться дополнительная противовоспалительная терапия. Обычно нетяжелые формы ВСВИС требуют симптоматического лечения нестероидными противовоспалительными препаратами с продолжением противотуберкулезной антиретровирусной терапии. Хотя никакое специфическое лечение тяжелых реакций не рекомендовано, есть наблюдения улучшения состояния пациентов при приеме глюкокортикостероидов коротким курсом.

## Заключительная часть (20 минут)

Заключительную часть рекомендуется посвятить обобщению и резюме полученных знаний об основных сложностях и проблемных вопросах лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Еще раз акцентируют внимание слушателей на основных международных и российских принципах лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией.

## Литература

1. Кравченко А.В., Зими́на В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2011. — № 1. — С. 58–64.
2. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — М., Р.Валент, 2012. — 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез С. 77–394.
3. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011. — № 3, Приложение. — 43 с.
4. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. — ВОЗ, 2012. — 36 с.
5. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007 — 174 с.
6. Meintjes G., Lawn S.D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. — *Lancet Infect Dis.* — 2008. — Vol. 8. — P. 516–523.
7. Зими́на В.Н., Батыров Ф.А., Халина С.Н., Васильева И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. — Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 153–154.
8. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук — М., 2012— 44 с.
9. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Integration of anti-retroviral therapy with tuberculosis treatment. — *N Engl JMed.* Oct 20 2011;365(16):1492-1501.

10. Adapted from US Department of Health and Human Services Guidelines; Revised March 10, 2012. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
11. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* Oct 20 2011;365(16):1471-1481.
12. EACS Guidelines v 6.0. October 2011.
13. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. – *N Engl J Med.*, Oct 20 2011;365(16):1482-1491.
14. Roadmap for rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. Geneva, World Health Organization, 2010.
15. Samuel, A., Shelburne I., Richard J. The immune reconstitution inflammatory syndrome. – *AIDS Reviews* – 2003. – № 5. – P. 67–79.
16. Stone S. F., Price P., Keane N.M. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. – *HIV Med.* – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 21–27.
17. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? – A Systematic Review. – 2009. – Vol. 4, issue. 5. –P. e55–e61.
18. Torok M.E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. – *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(11):1374–1383.

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза

### Тема 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- определение нежелательных явлений (НЯ);
- классификация НЯ;
- основные синдромы НЯ при проведении противотуберкулезной химиотерапии;
- купирование НЯ;
- мониторинг НЯ;
- частота встречаемости НЯ.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», базовые знания самоподготовки по модулю 5 «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза» темы 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости».

#### Вводная часть (10 минут)

Во введении рекомендуется сформировать консенсус по терминологии, связанной с НЯ, и привести наиболее часто используемые классификации НЯ.

В РФ наиболее часто используется термин «побочное действие»<sup>1</sup>, который определяется как **реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.**

Необходимо подчеркнуть, что единой классификации НЯ не существует. Наиболее часто используется классификация, предложенная И.С. Сергеевым и А.В. Игнатовой (1967), в которой все НЯ подразделяются на аллергические, токсические, токсико-аллергические и как самостоятельная форма выделяется дисбактериоз.

#### Основная часть (140 минут)

Основная часть лекции уделяется рассмотрению симптомов основных НЯ и алгоритмов их купирования, мониторингу НЯ и частоте их встречаемости в период химиотерапии туберкулеза с МЛУ-возбудителя.

<sup>1</sup> Ст. 50 Федерального Закона РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Аллергические реакции – это индивидуальный ответ организма больного на антиген-препарат или продукты его катаболизма, не зависят от дозы препарата, могут возникнуть на любой препарат, характеризуются стереотипностью проявлений. Необходимо пояснить, что тактика врача-фтизиатра различна при разных видах аллергических реакций на противотуберкулезные препараты, а полная отмена препарата, вызвавшего реакцию, необходима только при возникновении тяжелых аллергических реакций (анафилактический шок, отек Квинке).

Значительную группу побочных реакций составляют осложнения токсического характера, обусловленные как самими химиопрепаратами, так и продуктами их распада. Токсические реакции зависят от дозы и длительности применения, характера инактивации и элиминации препарата, особенностей взаимодействия с другими препаратами, функционального состояния органов и систем, ухудшения общего состояния. При их возникновении появляются симптомы органной патологии, характерной для определенного препарата.

При развитии в организме аллергического состояния усугубляется субтоксическое и токсическое влияние препаратов. Токсико-аллергические нежелательные явления характеризуются разнообразием и многосимптомностью (гепатит, миокардит, нефрит, невриты).

Необходимо отметить, что:

- некоторые побочные реакции могут представлять угрозу для жизни, если их своевременно не диагностировать и не купировать;
- если побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;
- большинство побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;
- т.к. пациенты получают химиотерапию в комбинации, иногда сложно определить, какой препарат вызвал нежелательный эффект;
- неблагоприятные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;
- некоторые побочные реакции самостоятельно исчезают после начала лечения.

### *Алгоритмы купирования НЯ*

В общем, алгоритм купирования НЯ складывается из следующих шагов:

1. непосредственное устранение НЯ по стандартным схемам;
2. уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной НЯ;
3. отмена препарата.

Если не установлено, какой препарат вызывает неблагоприятную реакцию, дозы каждого препарата уменьшают последовательно, пока не будет выявлен препарат, вызывающий реакцию. В этом случае при уменьшении дозы следующего препарата доза предыдущего препарата должна быть возвращена к исходной. Если снижение доз отдельных препаратов не приводит к уменьшению реакции, может потребоваться одновременное уменьшение доз всех используемых препаратов.

При возникновении аллергических реакций тактика врача должна быть различной в зависимости от степени тяжести реакции. При наличии зуда — лечение продолжают на фоне антигистаминных препаратов. При крапивнице — препараты отменяются, назначаются антигистаминные, а после исчезновения симптомов возобновляют прием препаратов с постепенным увеличением дозы. При тяжелых реакциях (анафилаксия, отек Квинке) необходима отмена препаратов и назначение кортикостероидов и антигистаминных. При возобновлении химиотерапии препарат, вызвавший реакцию, должен быть заменен другим.

Алгоритмы купирования наиболее частых токсических НЯ представлены в таблице.

Нежелательное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения
Судороги	Cs, H, Fq	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отмена препарата, вызвавшего судороги.</li> <li>2. Консультация психиатра.</li> <li>3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра.</li> <li>4. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>5. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.</li> <li>6. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.</li> </ol>
Периферическая нейропатия	Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.</li> <li>3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа амитриптилина, нестероидными противовоспалительными препаратами.</li> <li>4. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>5. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>
Снижение слуха	S, Km, Am, Cm, Clr	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести аудиографию.</li> <li>2. Назначить капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.</li> <li>3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю).</li> <li>4. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> <li>5. Слухопротезирование при снижении слуха.</li> </ol>
Психоз	Cs, H, Fq, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза.</li> <li>2. Назначить консультацию психиатра.</li> <li>3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов).</li> <li>4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.</li> <li>5. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>
Депрессия	Cs, H, Eto/Pto, Fq	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Групповые или индивидуальные консультации психолога.</li> <li>2. Консультация психиатра.</li> <li>3. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, амитриптилин).</li> <li>4. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>5. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>
Гипотиреоз	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы.</li> <li>2. Назначить консультацию эндокринолога.</li> <li>3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.</li> </ol>

Нежелательное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения
Тошнота и рвота	PAS, Eto/Pto, H, E, Z	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.</li> <li>2. Назначить противорвотную терапию (церукал).</li> <li>3. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>
Гастрит	Eto/Pto, PAS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить соответствующие препараты на 1–7 дней.</li> <li>2. Назначить H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов).</li> <li>3. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>4. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>
Гепатит	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При повышении уровня трансаминаз в 3 и более раз прекратить химиотерапию до разрешения гепатита.</li> <li>2. Исключить другие вероятные причины гепатита.</li> <li>3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию.</li> <li>4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты.</li> <li>5. Возобновить прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.</li> </ol>
Нефротоксичность	S, Km, Am, Cm	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить соответствующий препарат.</li> <li>2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее назначались аминогликозиды.</li> <li>3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек.</li> <li>4. Уточнить влияние всех других противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина.</li> </ol>
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Определить уровень калия в сыворотке крови.</li> <li>2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция.</li> <li>3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция.</li> </ol>
Неврит зрительного нерва	E	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить этамбутол.</li> <li>2. Назначить консультацию офтальмолога.</li> <li>3. При подтверждении диагноза препарат исключить.</li> </ol>
Артралгия	Z, Fq	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.</li> <li>2. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>3. При неустраимых побочных реакциях отменить препарат.</li> </ol>

### ***Частота встречаемости НЯ***

Частота встречаемости НЯ различна: психические расстройства (депрессия, тревожность, психозы) встречаются у 3–13% пациентов, периферическая нейропатия – 1%, гипотиреоз – 23%, расстройства центральной нервной системы (головные боли) – 1,5–30%, снижение слуха – 4–25%, артралгии и артриты – до 70%, почечная недостаточность – 9–13%, гепатит – 0,5–30%, выраженные желудочно-кишечные расстройства – 1,5–35%, гастрит – 6–60%.

### ***Мониторинг НЯ***

В период проведения химиотерапии необходима организация систематического клинического и лабораторного мониторинга НЯ:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных препаратов;
- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных препаратов;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протинамида и/или ПАСК;
- уровень мочевой кислоты ежемесячно;
- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении инъекционных препаратов резерва.

### **Заключительная часть (30 минут)**

Заключительную часть рекомендуется посвятить ответам на вопросы, и/или по желанию лектора могут быть обсуждены материалы ранее опубликованных научных работ или собственных исследований.

### **Литература**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич. – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с. – Глава 7. – С. 69–92. (эл. версия)

2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. – С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011. – 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004 – 208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P. et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – *Lancet* 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
7. Furin J.J., Mitnick C.D., Shin S.S. et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S.S. et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом

### Тема 6.1. «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- цели лечения, критерии эффективности лечения;
- химиотерапия – основной компонент комплексного лечения туберкулеза;
- сложности в организации лечения больных МЛУ-туберкулезом;
- приверженность к лечению, определение, пути достижения;
- пациент-ориентированный подход в лечении больных МЛУ-туберкулезом.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при изучении модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» и базовые знания самоподготовки по модулю 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом».

#### Вводная часть (20 минут)

Во вводной части рекомендуется сформулировать цели лечения больных туберкулезом, критерии эффективности и основные принципы химиотерапии.

Одним из важнейших противотуберкулезных мероприятий является химиотерапия туберкулеза, которая, действуя непосредственно на возбудителя заболевания, позволяет не только излечить больного туберкулезом, но и предотвратить дальнейшее распространение инфекции.

При проведении химиотерапии больных туберкулезом необходимо строго соблюдать принципы лечения. Лечение должно быть:

- стандартным, т.е. должны использоваться режимы химиотерапии (комплекс противотуберкулезных препаратов в течение определенного периода времени) в соответствии с группой пациента, изменение режима лечения возможно только при получении результатов исследования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза;
- адекватным по дозировкам препаратов (в зависимости от веса больного);
- контролируемым, т.е. прием препаратов больным проводится под непосредственным контролем медицинского персонала или добровольца;
- непрерывным, т.е. без перерывов в приеме химиопрепаратов;

- комплексным, т.е. с использованием патогенетической терапии и хирургического лечения особенно для больных с МЛУ.

От соблюдения принципов зависит успех лечения больного туберкулезом. В противном случае у больного формируется лекарственная устойчивость микобактерий, течение туберкулеза приобретает хронический характер, больной остается заразным для окружающих и распространяет инфекцию в обществе.

### **Основная часть (150 минут)**

Основные сложности, возникающие при лечении больных МЛУ-туберкулезом, связаны с длительностью химиотерапии (до 24 месяцев), необходимостью приема набора из плохо переносимых 5–7 противотуберкулезных препаратов резерва и высокой стоимостью лечения, что значительно снижает приверженность больных к лечению.

В настоящее время основные противотуберкулезные мероприятия в стране определяются приоритетным Национальным проектом (ПНП) «Здоровье» и Федеральной целевой программой (ФЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)», в которой подпрограмма «Туберкулез» является основной составляющей (37,7% финансирования).

В рамках реализации мероприятий ПНП «Здоровье», направленных на обследование населения с целью выявления туберкулеза, лечения больных туберкулезом, а также профилактические мероприятия, в 2011 г. из Федерального бюджета выделено 2,8 млрд руб. Из этих средств около 2,15 млрд руб. выделено на приобретение антибактериальных препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ.

В рамках ФЦП по разделу «Туберкулез» в целом на 2011 г. выделено 7,9 млрд руб., из которых 4,1 млрд руб. — из федерального бюджета (включая почти 1 млрд руб. для учреждений ФСИН России) и 3,8 млрд руб. — из бюджетов субъектов РФ. Из указанных средств около 1,7 млрд руб. выделяется на капитальное строительство, 3,1 млрд руб. — на внедрение современных средств диагностики, лечения и реабилитации больных туберкулезом и 2,1 млрд руб. — на противотуберкулезные препараты.

Кроме средств, выделенных в рамках ПНП и ФЦП, на борьбу с туберкулезом на уровне бюджетов субъектов РФ выделено около 20–25 млрд руб.

В структуре системы организации противотуберкулезной помощи населению стационарное звено существенно преобладает

над внебольничным, что не всегда отвечает современным требованиям к лечебному процессу.

На конец 2010 г. в Российской Федерации имелось 74 368 стационарных туберкулезных коек, из них для детей в возрасте от 0 до 17 лет – 6816 (табл. 13.1). За последние 5 лет численность коек уменьшилась более чем на 4000, в основном за счет коек для взрослых. В течение 2010 г. число туберкулезных коек для взрослых сократилось на 1049.

На одну туберкулезную стационарную койку в стране в среднем приходится 3,4 больного активным туберкулезом (на одну койку для взрослых – 3,7, для детей – 0,9), в том числе 1,4 – для больных с бактериовыделением.

В 2010 г. было госпитализировано 85,4% впервые зарегистрированных больных, в том числе бактериовыделителей – 94,1%. По отчетам учреждений, пролечилось 191 814 больных туберкулезом.

В настоящее время недостаточно используются стационарозамещающие технологии и лечение в условиях туберкулезных санаториев. Впервые выявленные больные туберкулезом лечились в условиях дневных стационаров только в 5,5% случаев, в туберкулезных санаториях – в 3,9% случаев. В целом число госпитализаций в дневные стационары не превышает 6,6%, а в санатории – 9,2% от общего числа госпитализаций.

Преимуществами стационарного лечения больных являются: круглосуточное наблюдение за больным, изоляция бактериовыделителя, возможность контролировать прием препаратов 2–3 раза в день, возможность проводить мониторинг и коррекцию побочных эффектов, хирургическое и патогенетическое лечение, что наиболее важно при лечении больного в интенсивной фазе химиотерапии. Однако, недостатками стационаров являются возможность передачи нозокомиальной инфекции, высокая стоимость койко-дня, психологический дискомфорт для больного.

Приверженность к лечению – это степень соответствия поведения больного относительно рекомендаций, полученных от врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Таким образом, приверженность к лечению (терапии) означает, что пациент: (1) вовремя принимает лекарство; (2) принимает его в необходимой, предписанной врачом дозе; (3) соблюдает рекомендации по диете.

По оценкам специалистов, долгосрочная приверженность любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50% (Cowell W., Fulford-Smith A., Poultney S., 2005; Cramer J.,

Amonkar M., Hebborn A., Altman R., 2005). Например, при лечении артериальной гипертензии терапевтическая комплаентность составляет 40%, при сахарном диабете и эпилепсии – 50%, при гиперлипидемии – 62%. Данные ряда клинических исследований показывают, что отмена гипотензивных лекарственных средств (диуретиков, ингибиторов АПФ,  $\beta$ -блокаторов) происходит в 25% случаев после 6 мес. от начала приема (Hosie J., Wiklund I., 1995; Sung J.C.Y., Nichol M.B., Venturini F. et al., 1998).

Существуют предикторы отсутствия приверженности к лекарственной терапии, перечень которых постоянно пополняется (Osterberg and Blaschke, 2005): (1) наличие психологических проблем, особенно депрессии; (2) наличие когнитивных нарушений (пациент просто не может понять, зачем ему назначили лечение или в связи со снижением памяти забывает принять лекарственное средство); (3) бессимптомное заболевание (пациент не понимает, почему он должен принимать препарат, если его ничего не беспокоит, тем более если он обладает побочными эффектами); (4) неадекватное наблюдение и/или рекомендации при выписке; (5) побочные эффекты; (6) недостаточная вера больного в пользу лечения; (7) недостаточная информированность пациента о его заболевании; (8) плохие отношения между медицинским персоналом и больным (возможны также и со средним медицинским персоналом, о чем врач может не знать); (9) наличие препятствий к предоставлению медицинской помощи; (10) сложность терапии; (11) высокая стоимость лечения, включая сопутствующие затраты.

Имеется обратная зависимость между такими показателями, как количество принимаемых препаратов и приверженность к лечению. Это связано с тремя основными причинами: (1) субъективным неприятием больного, включая страх относительно большого количества препаратов и соответственно некорректный их прием; (2) большой стоимостью терапии, являющейся многокомпонентной; (3) также сложностью режима приема и соответственно большей вероятностью отклонений; (например, при увеличении количества принимаемых таблеток в день от одной до четырех вероятность соблюдения приверженности снижается вдвое).

Приверженность к лечению (соблюдение режима) определяется как прием противотуберкулезных препаратов пациентом в соответствии с рекомендациями системы здравоохранения (фтизиатрической службы). В понятие «неприверженности» входят два типа поведения пациентов. В первом случае пациент досрочно

прекращает лечение (отрывается от лечения), во втором — пациент периодически пропускает прием препаратов, но лечение продолжает. Низкая приверженность ведет к неполноценному приему противотуберкулезных препаратов, что в свою очередь неразрывно связано с низкими результатами лечения и высокими показателями неэффективного лечения, такими, как неудача, отрыв, смерть от туберкулеза. Кроме того, низкая приверженность приводит к развитию устойчивых и суперустойчивых штаммов и, как следствие — распространению инфекции в обществе.

Приверженность к лечению определяется психологическими и поведенческими факторами больного, которые, в свою очередь, зависят от состояния самого пациента, проводимого лечения, социально-экономических факторов и факторов системы здравоохранения. Сложно выделить более весомые факторы, их может быть несколько, и они взаимосвязаны друг с другом. В большей степени медицинские работники обращают внимание на факторы, связанные с пациентом, хотя предугадать «неприверженных» очень сложно. Медицинским работникам легче обвинить в «неприверженности» пациента, чем себя или систему здравоохранения, хотя это не всегда так.

Принято считать, что только принудительное лечение в закрытом стационаре может решить проблему низкой приверженности больных к лечению. Существует альтернативный, так называемый пациент-ориентированный подход к проблемным больным, при котором фтизиатрическая служба подстраивает график и место выдачи препаратов под сложный ритм жизни пациентов, оказывает им помощь в решении ряда социальных проблем.

Сегодня в мире все более сильные позиции завоевывает гуманистическая медицина, согласно которой в процессе лечения отводится важное место открытой коммуникации, взаимному уважению и эмоциональному взаимодействию между медицинским работником и пациентом. Это предполагает переход от традиционной модели, принятой в здравоохранении, когда медицинские работники несут полную ответственность за здоровье пациента, на пациент-ориентированные технологии, привлечение пациента к сотрудничеству, осознанию им ответственности за свое здоровье. Из позиции «жертвы обстоятельств» больной переводится в позицию активного участника лечебного процесса.

Воплощением пациент-ориентированного подхода стала внедряемая с 2006 г. в Томской области программа под названием «Спутник», организованная для работы с наиболее сложными па-

циентами, с которыми оказались неэффективными другие методы привлечения к лечению. При пациент-ориентированном подходе в организации контролируемого лечения пациент может самостоятельно выбирать место контролируемой терапии. Такой подход является более гибким по отношению к пациенту и предполагает тесное взаимодействие лечащей команды с наркологической и социальной службой для реагирования на потребности пациента. Использование стационароразмещающих технологий, такие как стационар на дому, дневной стационар, показывают высокую эффективность и экономию ресурсов в различных уголках мира, в том числе в России. В Томской области уже более пяти лет проводится программа «Спутник» для пациентов с наибольшим риском отрыва. Лишь за первые два года проекта приверженность среди наиболее проблемной группы пациентов возросла с 50% до 83%.

Опыт принудительного лечения больных туберкулезом имеется во многих регионах Российской Федерации. Законодательной базой и основанием для принудительной госпитализации бациллярных больных туберкулезом являются статьи 9,10 Федерального Закона Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» № 77, принятого 18.06.2001 г. Данные статьи помогают работникам медицинских учреждений, оказывающих противотуберкулезную помощь, в вопросах предупреждения распространения туберкулеза среди населения: госпитализировать больных в стационар для прохождения лечения в судебном порядке и (или) обследования с целью исключения туберкулеза.

В судебной практике отсутствует механизм и порядок рассмотрения данной категории дел. Поэтому на основании Федерального Закона Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» № 77 от 18.06.2001 в Кемеровской области был разработан механизм принудительной госпитализации больного с открытой формой туберкулеза, уклоняющегося от лечения, в гражданском порядке. Принят Приказ Департамента охраны здоровья, организовано обучение фтизиатров области, создана компьютерная программа учета движения больных 1В ГДУ и мониторинга судебных мероприятий, постоянно проводится курация по данному разделу противотуберкулезной работы.

Врач после отрыва больного от наблюдения в течение месяца методом убеждения пытается привлечь больного к лечению. Если метод убеждения не помогает, врач оформляет исковые документы

и представляет их на врачебную комиссию, где коллегиально принимается решение о принудительной госпитализации. Оформленные документы передаются юристу учреждения, который, в свою очередь, являясь юридическим лицом, представляет ПТУ в суде в лице истца. Далее суд рассматривает документы и принимает решение о необходимости принудительной госпитализации больного, выдает исполнительный лист. Судебный пристав исполняет указанное решение в соответствии с ФЗ «Об исполнительном производстве».

В течение последних 3 лет работа ведется очень активно, накоплен опыт работы по привлечению уклоняющихся больных в судебном порядке: за 2005–2007 гг. оформлены документы в суд на 584 больных, 462 дела рассмотрено в суде, принято 421 решение о принудительной госпитализации, 293 больных привлечено к лечению.

Проведен ретроспективный анализ 92 больных туберкулезом бактериовыделителей, впервые выявленных в 2007 г. и оторвавшихся от наблюдения и лечения в противотуберкулезных учреждениях Кемеровской области.

В зависимости от исходов наблюдения в 1В ГДУ больные были разделены на 4 группы:

1-я группа – привлеченные к лечению в досудебном порядке (24 больных);

2-я группа – добровольно исполнившие решение суда о принудительной госпитализации в ПТУ (20 больных);

3-я группа – привлеченные в судебном порядке и доставленные в ПТУ судебными приставами или сотрудниками УВД (27 больных);

4-я группа – продолжающие уклоняться от обследования и лечения (21 больной). Документы в суд оформлены в 74% случаев (на 68 из 92 больных). Всего рассмотрено 97% случаев (66 из 68 исков). В 94% случаев (62 из 66 дел) приняты решения о принудительной госпитализации. С момента отрыва больного от лечения до рассмотрения дела в суде сроки составляют в среднем менее 2 мес. (88,3%).

В 21 случае больных привлечь к лечению не удалось: умерло от туберкулеза 3 человека, место жительства неизвестно у 13 человек, 5 человек не привлечены по причине бездействия судебных приставов. Во всех случаях оформлены документы на бездействие судебных приставов.

Основной курс лечения (ОКЛ) закончили в 1-й группе – 91,6%, во 2-й группе – 90,0%, а в 3-й группе – 66,7%. После ОКЛ основная часть больных 1-й и 2-й групп переведены в связи с клиническим излечением в 3 ГДУ (по 75%), 3 группы – только 18,5%. Большая часть больных 3 группы переведена в связи с хронизацией процесса во 2 ГДУ (51,8%), в 1-й и 2-й группах – по 25%.

Механизм принудительной госпитализации уклоняющихся от лечения больных туберкулезом в уголовном порядке разработан ГУЗ ОКПТД на основании ст. 85 ФЗ «Об исполнительном производстве». По заявлению медицинского учреждения судебные приставы-исполнители обязаны применить к больному меры административного воздействия, а впоследствии привлечь к уголовной ответственности за неисполнение решения суда. Прецедентов в области не было.

ГУЗ ОКПТД предложил рассмотреть на заседании Санитарно-противоэпидемической комиссии администрации Кемеровской области вопрос об организации работы УВД с больными туберкулезом, уклоняющимися от лечения. Главному управлению внутренних дел по Кемеровской области было предложено обеспечить доставку в принудительном порядке в противотуберкулезные учреждения по решению суда лиц, уклоняющихся от обследования и лечения, страдающих заразными формами туберкулеза и представляющих непосредственную опасность для окружающих (решение СПК АКО от 25.03.2008)

Совет народных депутатов Кемеровской области обратился в Правительство РФ, Государственную думу РФ с вопросом о принятии механизма принудительной госпитализации в специализированные медицинские противотуберкулезные организации для обследования и лечения больных.

Препятствие для принудительной госпитализации – доставленные судебными приставами больные могут уйти из стационара. Ее решением могло бы стать принятие нормативно-правовой базы для организации противотуберкулезных учреждений закрытого типа, а также дополнение ее для реализации привлечения больных к лечению в уголовном порядке.

Социальная поддержка – это система социальной помощи больному, которая включает материальное поощрение пациентов, оказание им консультативной психологической и юридической помощи. Социальная поддержка направлена на соблюдение режимов лечения и способствует решению некоторых социально-экономических проблем пациентов из группы риска досрочного

прекращения курса химиотерапии, которые ведут к нарушению режима. Различные модели социальной поддержки используются на территории РФ. Примером одной из наиболее успешных моделей является модель, используемая в Белгородской области. За период с 2002 по 2006 год в Белгородской области процент больных, оторвавшихся от лечения, уменьшился с 17,6 до 0% при ее применении. Проводился отбор больных ПТД для оказания социальной поддержки (больные с низким уровнем дохода, безработные, одинокие пенсионеры, бывшие заключенные, мигранты, бездомные, члены многодетных семей). Социальная поддержка включала в себя:

1. белковые или гигиенические наборы (30 руб. ежедневно и 89 руб. — 1 раз в неделю)— поощрение за ежедневный прием препаратов;
2. продуктовые посылки (2 раза в месяц — 180 руб.);
3. гигиенические наборы (1 раз в месяц — 60 руб.);
4. оплата транспортных расходов;
5. юридическое консультирование;
6. психологическое консультирование;
7. активное посещение больных на дому.

Организация лечения больных ВИЧ/ТБ. Лечение пациентов с активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией осуществляется в противотуберкулезном учреждении и складывается из стационарного и амбулаторного этапов.

Согласно приказу МЗ и СР РФ № 1224 от 29 декабря 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации» диагностика и лечение этой категории пациентов осуществляется в специализированных отделениях и кабинетах оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

При установлении диагноза активного туберкулеза диспансерное наблюдение за пациентом ВИЧ/ТБ осуществляется в двух учреждениях: противотуберкулезном диспансере и территориальном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

В период основного курса лечения (ОКЛ) пациент наблюдается в IA (впервые выявленный) или IB (рецидив) группе ДУ. После эффективного ОКЛ (в течение 2-х лет) пациент переводится в III группу ДУ (клинически излеченного туберкулеза) и, в зависимости от характера остаточных изменений, снимается с фтизиатрического учета через 1—3 года наблюдения в этой группе.

При условии сохраняющихся признаков активность ТБ более 2-х лет (хронизация ТБ процесса), пациент переводится в ПА или ПБ группы ДУ, в которых может наблюдаться пожизненно либо при излечении переводится в III группу.

### **Заключительная часть (10 минут)**

Заключительную часть рекомендуется посвятить ответам на вопросы и/или по желанию лектора могут быть обсуждены материалы собственного опыта по повышению приверженности к лечению больных МЛУ-туберкулезом.

### **Литература**

1. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. – Партнеры во имя здоровья, 2010. – с. 63. (эл. версия)
2. Gelmanova I.Y., Keshavjee S., Golubchikova V.T., Berezhina V.I., Strelis A.K., Yanova G.V. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance Bulletin of the World Health Organization. – September 2007, 85 (9). – P. 703–711. (эл. версия)
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. – WHO. – P. 272. (эл. версия)
4. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 3. Принципы организации лечения больных туберкулезом в РФ. – С. 69–87. Глава 5. Межведомственное взаимодействие при выявлении и лечении больных туберкулезом. – С. 125–132, Глава 7. Роль дополнительной социальной помощи больным туберкулезом в повышении медицинской и экономической эффективности лечения. – С. 142–162, Глава 8. Вопросы принудительной госпитализации и изоляции больных туберкулезом, злостно уклоняющихся от лечения. – С. 163–181.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 7. Инфекционный контроль

### Тема 7.1. «Программные (управленческие) и административные меры»

### Тема 7.2. «Инженерно-технические меры»

### Тема 7.3. «Индивидуальные меры»

*Примерный план лекции (6 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- определение понятия «инфекционный контроль»;
- иерархия мер инфекционного контроля;
- управленческие меры;
- административные меры;
- индивидуальные меры.

При составлении плана лекции необходимо учитывать знания, полученные при самоподготовке по модулю 7 «Инфекционный контроль».

#### Вводная часть (10 минут)

Во введении рекомендуется дать определения основных понятий инфекционного контроля.

- Инфекционный контроль ТБ – это совокупность мер, направленных на минимизацию риска распространения ТБ среди населения
- Риск – это вероятность инфицирования *M. Tuberculosis* и развития туберкулеза у человека

Основой инфекционного контроля является ранняя и быстрая диагностика и правильное лечение больных ТБ.

Для успешной реализации инфекционного контроля ТБ необходимы:

- эффективное техническое руководство;
- координация усилий органов управления здравоохранения, финансов, юстиции и др.;
- координация между различными программами борьбы с инфекционными заболеваниями на национальном уровне;
- координация между национальными и субнациональными органами здравоохранения и социального развития;
- участие технических партнёров и гражданского общества;

- массовая пропаганда и мобилизация с целью устранения препятствий, мешающих ширококомасштабной реализации мероприятий ИК;
- адекватное финансирование на всех уровнях.

### **Основная часть (245 минут)**

#### **Пути передачи *Mycobacterium tuberculosis* и патогенез заболевания (основные моменты):**

- возбудитель ТБ распространяется воздушно-капельным путем или же в виде капельных частиц, образующихся при чихании, кашле или во время разговора больных ТБ;
- диаметр содержащих инфекцию мельчайших капель составляет 1–5 микрон, и благодаря обычному воздушному потоку они могут находиться во взвешенном состоянии в воздушной среде в течение многих дней;
- заражение, которое, как правило, не сопровождается какими-либо симптомами, происходит, когда в альвеолы легких человека, восприимчивого к инфекции, вместе с вдыхаемым воздухом попадают капельные частицы, содержащие МБТ; находясь в легких, эти микроорганизмы захватываются альвеолярными макрофагами и далее могут распространяться по всему организму;
- клиника заболевания может появиться вскоре после заражения;
- у большинства лиц, тем не менее, иммунный ответ срабатывает в течение 2–10 недель после заражения, что сдерживает дальнейшее размножение и распространение МБТ;
- отдельные МБТ могут находиться в неактивном состоянии и сохранять свою жизнеспособность в течение многих лет (т.е. в данном случае речь идет о латентной форме инфекции);
- лица с латентной формой инфекции не имеют признаков активного ТБ и не являются заразными.

#### **Факторы, влияющие на риск инфицирования *Mycobacterium tuberculosis***

Вероятность того, что лицо, оказавшееся под воздействием среды, содержащей МБТ, окажется инфицированным, в основном зависит от: концентрации воздушно-капельной инфекции, которая определяется количеством микроорганизмов, поступающих в окружающую среду от больного ТБ, интенсивности вентиляции в пределах неблагоприятной зоны; продолжительности экспозиции. Конкретные характеристики больного туберкулезом оказывают свое влияние на количество поступающих в окружающую среду

МБТ и таким образом увеличивают риск передачи инфекции. К таким характеристикам можно отнести: патологический процесс в легких, дыхательных путях или гортани; наличие кашля или других натужных движений на выдохе; наличие кислотоустойчивых микобактерий в мокроте; наличие и размеры полостей распада по данным рентгенографии органов грудной клетки; отсутствие у пациента привычки прикрывать рот и нос во время кашля или чихания.

У больных туберкулезом вскоре после начала лечения, как правило, наступает абациллирование. Поэтому по вине медицинских работников передача МБТ может быть обусловлена: отсрочкой начала терапии; неспособностью назначить адекватную схему лечения; проведением процедур, вызывающих кашель или являющихся причиной выделения МБТ в виде аэрозоля (например, при индуцировании отделения мокроты).

К факторам среды, способствующим распространению инфекции, можно отнести: контакт с больным ТБ в пределах относительно небольшого закрытого пространства; отсутствие надлежащей вентиляции, позволяющей «очищать» окружающую среду путем разведения воздуха или удаления капельных частиц, содержащих МБТ; рециркуляцию воздуха, содержащего аэрогенную инфекцию.

### **Риск развития заболевания после инфицирования**

У большинства лиц, инфицированных МБТ, риск перехода в активную форму ТБ оценивается примерно в пределах 10%, если инфицирование произошло в детстве; риск развития заболевания является наибольшим в первые годы после инфицирования; риск развития заболевания среди лиц, инфицирование которых произошло много лет назад, при отсутствии другого определяемого фактора риска соответствует примерно 1 на 1000 человеко-лет.

Факторы, оказывающие влияние на риск развития заболевания: повторное заражение МБТ; наличие ВИЧ; у лиц, инфицированных сочетанной инфекцией МБТ и ВИЧ, ежегодный риск развития активной формы ТБ равен примерно 8–10% в год; лица с ВИЧ-инфекцией при установлении факта инфицирования МБТ относятся к группе высокого риска по развитию активной формы ТБ; развитие заболевания может наступить вскоре после инфицирования; другие факторы могут представлять собой умеренную степень риска развития заболевания (например, самоизлечение ТБ

при наличии остаточных фиброзных изменений; диабет; вероятно, неполноценное питание; силикоз при некоторых обстоятельствах).

**Выделяют четыре уровня мер инфекционного контроля** (указаны по степени значимости):

1. программные (управленческие);
2. административные;
3. инженерно-технические;
4. индивидуальные.

### **1. Управленческие меры инфекционного контроля**

Управленческие мероприятия обеспечивают структурную основу для реализации инфекционного контроля ТБ в учреждениях здравоохранения, местах массового скопления людей и в домашних условиях. Управленческие мероприятия включают в себя:

1. Создание и укрепление органа, который должен координировать мероприятия по инфекционному контролю ТБ. Разработка детального бюджетного плана, включающего затраты на кадровые ресурсы, необходимые для реализации мероприятий по инфекционному контролю ТБ на всех уровнях.
2. Обеспечение должного проектирования учреждений здравоохранения, их строительство, модернизация и эксплуатация.
3. Организация обследования на ТБ работников здравоохранения (врачи и технический персонал), имеющих профессиональный контакт с источником инфекции.
4. Направление усилий на распространение информации об инфекционном контроле ТБ и его пропаганду, обеспечение социальной мобилизации для его внедрения, вовлекая в эту деятельность гражданское общество.
5. Осуществление мониторинга и оценка выполнения комплекса мер по инфекционному контролю ТБ.
6. Подготовка и проведение прикладных научных исследований (т.н. «операционные исследования»).

**1.1. Создание и укрепление органа, который должен координировать мероприятия по инфекционному контролю ТБ. Разработка детального бюджетного плана, включающего затраты на кадровые ресурсы, необходимые для реализации мероприятий по инфекционному контролю ТБ на всех уровнях.**

Специальные органы по инфекционному контролю ТБ должны создаваться в рамках национальных и региональных программ по профилактике и контролю инфекций. Необходимо чётко определить функции руководства и ответственность различных

участников этого процесса. Инфекционный контроль ТБ должен найти отражение и в основных принципах политики по борьбе с ТБ и ВИЧ.

Специальным органом по ИК (ТБ) может быть Комитет или координационный Совет, назначаемый Приказом руководителя ведомства или учреждения. Состав координирующего органа может варьировать в зависимости от объема и характера решаемых задач по ИК. Минимальный состав должен включать председателя (желательно лицо, принимающее решения и имеющее право подписи и распоряжения бюджетом), его заместителя и ответственного за программу реализации мероприятий по ИК. Периодически к работе координирующего органа могут привлекаться специалисты, имеющие требуемые знания и опыт в реализации административных, инженерно-технических или индивидуальных мероприятий ИК.

Основная задача специальных координирующих органов по ИК (ТБ) – планирование и контроль выполнения мероприятий на национальном (МЗСР), региональном (Департаменты здравоохранения) и локальном (лечебное учреждение, населенный пункт) уровнях. Планирование мероприятий наиболее эффективно проводить с низшего уровня к высшему (рис. 1).



Основным рабочим документом для планирования и реализации мероприятий по ИК ТБ является План, который составляется членами координирующего органа на соответствующем уровне на период от 1 до 5 лет (рекомендуется срок 1–2 года).

Основные принципы разработки Плана мероприятий по ИК:

1. План должен быть структурирован в соответствии с иерархической структурой мер ИК ТБ.
2. Мероприятия по ИК в Плате должны быть конкретными и выполнимыми при определенных заданных условиях. Результат выполнения мероприятия также должен быть конкретным и

видимым. Не рекомендуется включать в План мероприятия, которые должны выполняться в рамках должностных обязанностей специалистов или предписаны внутриведомственными инструкциями и/или другими обязательными для исполнения документами.

3. Мероприятия должны иметь заданные сроки выполнения.
4. По каждому мероприятию должен быть назначен специалист, отвечающий за его реализацию в отведенный срок и надлежащего качества.
5. План должен содержать бюджет, рассчитанный на реализацию каждого мероприятия. Бюджет Плана должен быть составной частью утвержденного бюджета программы/ведомства/учреждения/др.
6. План утверждается руководителем (финансово ответственным лицом) программы/ведомства/учреждения/др., после чего передается в координирующий орган для контроля за его исполнением.
7. План является рабочим документом и может дополняться/изменяться решением координирующего органа.

Реализация плана инфекционного контроля ТБ требует детального планирования и интеграции с другими применяемыми в стране на всех уровнях мерами инфекционного контроля. Следует определить объём необходимых материальных и кадровых ресурсов и тщательно подсчитать их стоимость для каждого мероприятия инфекционного контроля ТБ. Важно также запланировать и профинансировать проектирование, строительство, модернизацию и оптимальное использование сооружений, а также оценить выбранные меры инженерно-технического контроля. Вся эта деятельность должна опираться на оценку сооружений с точки зрения инфекционного контроля и учитывать существующие социально-экономические условия. При реализации и мониторинге каждого мероприятия инфекционного контроля ТБ должны быть чётко определены роли и ответственность всех участвующих сторон.

## **1.2. Обеспечение должного проектирования учреждений здравоохранения, их строительство, модернизация и эксплуатация.**

Ключевыми условиями для инфекционного контроля ТБ являются надлежащее проектирование, строительство, модернизация и оптимальное использование учреждений здравоохранения. Тесные палаты или узкие непроветриваемые коридоры, используемые как места ожидания, переполненные и плохо вентилируемые

помещения, где содержатся потенциально опасные для окружающих больные — все это способствует распространению ТБ и представляет препятствие для эффективной реализации мер административного и инженерно-технического контроля.

Цели инфекционного контроля ТБ должны учитываться при строительстве новых и модернизации уже существующих зданий. Возможно, для оптимального внедрения мер ИК необходимо будет заново обдумать использование имеющихся помещений. Местами высокого риска распространения ТБ являются:

- палаты для бациллярных больных ТБ и прочие медицинские помещения, включая помещения для оказания неотложной медицинской помощи;
- амбулаторные подразделения, куда направляют контагиозных больных ТБ и лиц с подозрением на наличие ТБ;
- помещения, где проводят процедуры, сопровождающиеся образованием воздушно-капельных аэрозолей; например, места сбора мокроты, бронхоскопические кабинеты, залы для секционных исследований и торакальные операционные.

При проектировании и эксплуатации помещений с высоким риском распространения ТБ следует предусмотреть адекватную вентиляцию и организовать передвижение больных таким образом, чтобы сократить до минимума контакты контагиозных больных с остальными пациентами. При проектировании больниц и поликлиник нужно предусматривать компоненты, которые смогут снизить риск распространения ТБ, например, за счет предотвращения переполнения помещений, ускорения передвижения больных, обеспечения адекватной вентиляции.

### **1.3. Организация обследования на ТБ работников здравоохранения (медицинский и технический персонал), имеющих профессиональный контакт с источниками инфекции.**

Медицинский и технический персонал учреждений противотуберкулезной службы и ОЛС постоянно подвергается различной степени риска нозокомиальной передачи инфекции, которая зависит от таких факторов, как:

- количество принимаемых и осматриваемых пациентов, время пребывания в контакте с пациентом;
- характер и место работы сотрудника;
- задержки в постановке диагноза пациентам;
- наличие МЛУ/ШЛУ-ТБ пациентов;

- отсутствие мероприятий по ИК в зонах высокого и среднего риска;
- ослабленная иммунная система работника.

Наибольшему риску подвергается персонал, работающий в стационарных отделениях с бациллярными больными, кабинетах бронхоскопии и других процедурных кабинетах, где высока вероятность провоцирования кашля с образованием воздушно-капельного аэрозоля, амбулаторных отделениях, где не проводится мониторинг и лечение пациентов с симптомами ТБ.

Медперсонал должен обследоваться:

1. При поступлении на работу.
2. Во время регулярных профилактических медицинских осмотров.
3. При появлении симптомов, подозрительных на ТБ.

Ответственность работников здравоохранения за обследование на заболевание ТБ и содействие его проведению должны четко определяться Национальным органом инфекционного контроля ТБ. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. все работники, имеющие профессиональный контакт с источником инфекции (ТБ), должны проходить комплексное обследование не реже 1 раза в 6 месяцев. Помимо этого обследование проводится перед поступлением на работу и через 1 год после прекращения контакта. Приказом регламентируется проведение рентгенограммы грудной клетки, анализов крови и мочи, у женщин – осмотр гинеколога.

Для лучшего контроля за заболеваемостью медперсонала требуется регулярная отчётность по случаям заболевания ТБ среди персонала всех учреждений здравоохранения и сведения об общем числе сотрудников данных учреждений. Полезным было бы собирать такие данные в специальном регистре ТБ среди работников здравоохранения. Способы сбора этой информации должны быть определены национальной программой по ТБ и другими связанными с ней программами (например, по ВИЧ-инфекции, по профессиональным заболеваниям). Следует рассмотреть возможность проведения подобных обследований также среди сотрудников и лиц, находящихся в местах массового скопления людей (тюрьмы, дома престарелых, приюты для БОМЖей и др.). Наблюдение за заболеваемостью ТБ персонала учреждений здравоохранения и оценка масштабов бремени ТБ, ТБ МЛУ и ВИЧ-инфекции в различных условиях и географических регионах предоставит нацио-

нальные данные, крайне необходимые для оценки реализации мер инфекционного контроля ТБ. Результаты наблюдения могут также стать основой для определения целей и приоритетов для более интенсивных действий. Работники здравоохранения должны иметь право проходить обследование в любом лечебном учреждении, что позволит снизить стигму среди персонала.

#### **1.4. Направление усилий на распространение информации об инфекционном контроле ТБ и его пропаганду, обеспечение социальной мобилизации для его внедрения, вовлекая в эту деятельность гражданское общество.**

Адвокация, коммуникация и социальная мобилизация (новый технический компонент стратегии «СТОП ТБ») используется для распространения информации об инфекционном контроле.

Адвокация – ряд скоординированных мероприятий, направленных на оказание влияния на высокопоставленных политиков и чиновников для получения поддержки, обеспечения стабильного финансирования, разработки необходимых нормативных актов и предоставления ресурсов.

Коммуникация в контексте ИК в первую очередь направлена на предоставление и улучшение знаний о ИК, возможностях ИК, а также изменение отношения и поведения пациентов и медработников для предупреждения дальнейшего распространения туберкулезной инфекции.

Социальная мобилизация – это процесс объединения всех реально существующих и работающих межотраслевых партнеров для:

- повышения осведомленности и требования внедрения новых компонентов противотуберкулезных программ;
- помощи в предоставлении ресурсов и услуг,
- усиления участия сообщества.

**1.5. Осуществление мониторинга и оценка выполнения комплекса мер по инфекционному контролю ТБ** должны осуществляться на основе оценки риска передачи нозокомиальной инфекции. Индикаторами мониторинга являются:

- наличие Плана мер ИК, утвержденного и выполняемого, ответственного специалиста по ИК;
- эффективная политика возмещения затрат медработникам в результате заболевания ТБ;
- утвержденная стратегия по: а) активному выявлению больных с подозрением на ТБ; б) их разделению с другими пациентами; в) раннее лечение в соответствии с нац. Руководством;

- ежегодная отчетность о заболеваемости медперсонала;
- наличие обученных специалистов по ИК (тренеров);
- проведенные операционные исследования.

### **1.6. Подготовка и проведение прикладных научных исследований (т.н. « операционные исследования»).**

Существует два определения операционных исследований. Одно — это «исследования в области стратегий, интервенций, методов или знаний, которые могут улучшить качество, покрытие, эффективность или функционирование системы здравоохранения или программы, в рамках которых эти исследования проводятся» (Zachariah R., Harries A.D. et al.).

Второе — «применение системных исследовательских методов для принятия решений в рамках программы для достижения определенного результата или для обеспечения политиков и менеджеров доказательными фактами, которые они могут использовать для достижения специфического результата» (ВОЗ).

Операционные исследования необходимы, чтобы:

- адаптировать общие рекомендации к условиям и требованиям конкретных стран (регионов);
- оценить эффективность интервенций;
- разработать политику по усовершенствованию ИК ТБ на основе доказательной базы.

В связи с этим, должна быть разработана всесторонняя программа по проведению операционных исследований в области ИК ТБ, определены финансовые ресурсы для устранения существующих пробелов в доказательной базе и разработаны методы адвокации по привлечению дополнительных ресурсов на проведение операционных исследований.

Приоритеты партнерства «Остановить туберкулез» в области операционных исследований, связанных с ИК ТБ, касаются:

- доступности и использования методов диагностики для улучшения системы раннего обнаружения случаев заболевания ТБ и улучшения диагностики чувствительного ТБ, МЛУ/ШЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ;
- организации устойчивых партнерских отношений в борьбе с ТБ между общественными организациями и между общественными и частными структурами;
- разработки приоритетных вопросов в области усовершенствования борьбы с ТБ/ВИЧ;

- исследования методов получения доступа к услугам здравоохранения и самого лечения больных с чувствительным ТБ, МЛУ/ШЛУ-ТБ с широким вовлечением общественности;
- укрепления возможностей для проведения операционных исследований в рамках программ.

## *2. Административные меры инфекционного контроля*

Административные меры необходимы, чтобы обеспечить быстрое выявление бациллярных (заразных) больных туберкулезом, создать для них соответствующие условия и предоставить адекватное безотлагательное лечение. Административные меры касаются распределения потоков больных, изоляции заразных больных, обучения пациентов и медработников. Потенциальный контакт с больными, являющимися источником инфекции, можно снизить до минимума посредством сокращения сроков госпитализации или отказа от нее, за счет сокращения числа посещений больными амбулаторных учреждений, снижения числа больных в палатах и помещениях для ожидания.

### *2.1. Выявление больных*

Выявление больных и быстрая диагностика заразных больных должна происходить с использованием метода простой микроскопии мазка мокроты. В последнее время все большее распространение имеют методы быстрой диагностики лекарственной устойчивости с помощью тестовых систем молекулярно-генетических методов.

Приоритет выявления заразных больных имеет большое значение для начала противотуберкулезной терапии — уменьшает время контакта заразных больных с медработниками и другими больными.

### *2.2. Ограничение распространения инфекции*

Распределение пациентов должно происходить соответственно спектру устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам. Нужно уделить внимание распределению пациентов в стационарах, в отделениях, в палатах.

Цель этого распределения — защитить больных от инфицирования другими штаммами МБТ и создать безопасные условия работы для персонала учреждения.

### *2.3. Изоляция*

Цель изоляции состоит в том, чтобы защитить больных и медицинский персонал от инфицирования. Важно определить

группы больных и конкретных бактериовыделителей, которые подлежат изоляции; определить время изоляции для ТБ и МЛУ-ТБ пациентов и уменьшить количество больных в палатах.

Способы изоляции: отдельные боксы; изоляция, основанная на МБТ(+,-) в отделения и/или палаты; МЛУ-ТБ с учетом спектра устойчивости возбудителя к препаратам.

Необходимо проводить обучение пациентов и медработников для привлечения больного к изоляции.

#### *2.4. Обучение пациентов*

Необходимо проводить обучение пациентов вопросам соблюдения элементарных санитарно-гигиенических норм; гигиены кашля; личной респираторной защиты – применение хирургических масок; важности изоляции.

#### *2.5. Обучение медработников*

Обучение медперсонала вопросам инфекционного контроля должно проводиться при поступлении на работу в противотуберкулезные учреждения и систематически на семинарах и конференциях для медицинских сестер и врачей.

### ***3. Инженерно-технические мероприятия инфекционного контроля в лечебных учреждениях***

Инженерно-технический контроль необходим для снижения концентрации *M. Tuberculosis* в воздухе в тех местах, где зараженность воздуха наиболее вероятна. Инженерно-технический контроль включает в себя: вентиляцию, ультрафиолетовое излучение и фильтрацию воздуха.

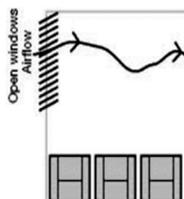
#### *3.1. Вентиляция*

Вентиляция – это движение воздушных потоков в помещении (учреждении), переносящих инфекционный аэрозоль с возбудителем туберкулеза. В противотуберкулезном учреждении воздушные потоки должны направляться от чистой «зоны» к менее чистой «зоне». Вентиляция может быть естественная (горизонтальное проветривание), пассивная (через вертикальные вентиляционные каналы), механическая.

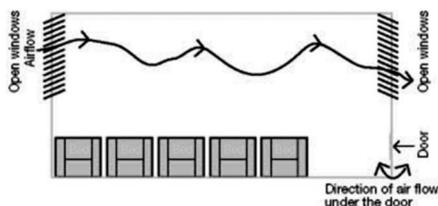
##### *3.1.1. Естественная вентиляция*

Естественная вентиляция – это естественное движение воздушного потока в помещениях при открытых окнах (дверях) за счет разницы давления или плотности воздуха внутри и снаружи здания; за счет ветра (горизонтальная вентиляция), определяемое направлением ветра. В результате естественной вентиляции ин-

фекционный аэрозоль удаляется из помещения и заменяется свежим воздухом. Назначение вентиляции — растворение и удаление воздушно-капельных примесей и подмешивание свежего воздуха.



**Естественная вентиляция**



**Сквозное проветривание**

Преимущество горизонтального воздухообмена — эффективный воздухообмен при наличии ветра и при отсутствии затрат.

Недостаток горизонтального воздухообмена — невозможность использования в холодное время года и невозможность контроля направления и расхода воздуха.

Преимущество вертикального воздухообмена — минимум затрат.

Недостаток вертикального воздухообмена — невозможность использования в теплое время года и невозможность контроля направления и расхода воздуха.

В существующих лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) с отсутствием механической вентиляции или недостаточно оборудованной механической вентиляцией возможно дополнительное использование естественной вентиляции. Приемлемы и комбинированные схемы.

В новых и реконструируемых ЛПУ с высоким риском распространения внутрибольничной инфекции желательное использование механической вентиляции.

### *3.1.2. Механическая вентиляция*

Механическая вентиляция — это принудительное движение воздушного потока в определенном направлении; удаление загрязненного воздуха из помещения и замена его свежим.

Преимущество механической вентиляции — целенаправленное, контролируемое движение воздуха; создание в зонах высокого риска отрицательного давления с 6–12 кратным воздухообменом

в час, в зонах для персонала — положительного давления; подача свежего воздуха, удаление загрязненного воздуха.

Недостаток механической вентиляции — ее техническая сложность от проекта до эксплуатации; высокая стоимость и необходимость сервисного обслуживания.

Важность вентиляции состоит в:

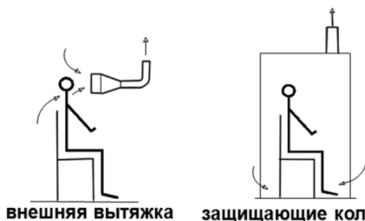
- разбавлении и удалении воздушно-капельных примесей;
- подмешивании свежего воздуха;
- нагреве, охлаждении, увлажнении, обеззараживании воздуха.

Механическая вентиляция устанавливается в двух видах — местная и общая.

При местной вытяжной вентиляции контроль движения воздуха осуществляется на ограниченном пространстве вблизи источника воздухозабора. Данный вид вентиляции используется во время процедур, при которых образуются аэрозоли — в лабораториях (вытяжные шкафы); во время сбора мокроты (кабины, зонты).

### Примеры устранения источника инфекции

#### Пример: кабина сбора мокроты:



Разрежение внутри кабины ( $-5-10$  Па);  
Соединение с вытяжным воздуховодом;  
Отверстия в нижней части двери для естественного притока воздуха;  
Бактерицидные излучатели установлены внутри;  
Окна для руководства и наблюдения за пациентом.

Альтернативным методом местной вентиляции является также оконный вытяжной вентилятор.

При наличии общей механической вентиляции количество самостоятельных вентиляционных систем определяется количеством зон одного класса чистоты.

Вентиляция должна исключать перетоки воздушных масс из «грязных» зон в «чистые».

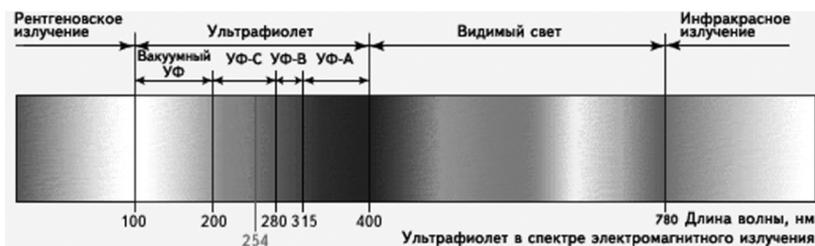
Воздухообмен по помещениям рассчитывается в соответствии с требованиями нормативных документов.

В «грязных» зонах создается отрицательное давление, в «чистых» — избыточное.

Для исключения образования застойных зон в палатах и кабинетах вентиляционные решетки приточной системы располагаются как можно дальше от решеток вытяжной системы.

### 3.2. Ультрафиолетовое бактерицидное излучение (УФБИ)

Свет, воспринимаемый глазом человека, составляет лишь часть спектра электромагнитных волн. Волны с меньшей энергией, чем красный свет, называются инфракрасным (тепловым) излучением. Волны с большей энергией, чем фиолетовый свет, называют ультрафиолетовым излучением. Ультрафиолетовое бактерицидное излучение — электромагнитное излучение ультрафиолетового диапазона в интервале от 205 до 315 нм ( $1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$ ). Этот вид излучения обладает энергией, достаточной для воздействия на химические связи, в том числе и в живых клетках.



Губительное действие ультрафиолета на микроорганизмы оказывается при длине волны 254 нм.

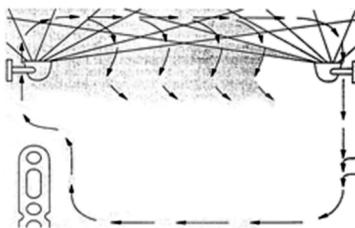
Преимущества УФБИ — это невысокая стоимость; экранированные УФ-облучатели эффективны для обеззараживания верхней части помещения в присутствии людей; простота их обслуживания.

Недостатки УФБИ — при неправильном монтаже могут оказывать побочные действия на глаза и кожу людей.

Типы УФБИ:

1. «Открытые» (неэкранированные) устройства;
2. Экранированные устройства (уровень облученности =  $0,1 \mu\text{Вт}/\text{см}^2$ );
3. «Закрытые» (рециркуляторы).

Отражатель бактерицидного облучателя «закрытого» типа должен направлять бактерицидный поток лампы в верхнюю полусферу так, чтобы никаких лучей, как непосредственно от лампы, так и отраженных от частей облучателя, не направля-



лось под углом, меньшим 5 град. вверх от горизонтальной плоскости, проходящей через лампу.

Бактерицидные облучатели комбинированного типа совмещают в себе функции облучателей открытого и закрытого типов. Т.е. они содержат отдельно включаемые как открытые, так и закрытые экраном лампы.

Одним из видов закрытого бактерицидного облучателя являются рециркуляторы, предназначенные для обеззараживания воздуха путем его прохождения через закрытую камеру, внутри которой установлены бактерицидные лампы.

Прохождение воздушного потока через рециркуляторы обеспечивается вентилятором.

Поступающий воздух может быть дезинфицирован с уничтожением более чем 90% микроорганизмов, в зависимости от численности установленных ламп, длительности облучения и размеров воздушного канала.

Необходимо помнить некоторые аспекты:

– такая установка может обрабатывать воздух, инфицированный только бактериями, большинство плесенных грибков имеют более высокое сопротивление ультрафиолету;

– должны быть установлены фильтры для улавливания пыли для предотвращения загрязнения ламп. Пыль может серьезно снизить эффективное излучение УФ ламп.

Число ламп, требуемых для дезинфекции воздуха в рециркуляторах, зависит не только от требуемой степени дезинфекции, но и от скорости воздушного потока, температуры, относительной влажности воздуха и УФ-отражательных свойств внутренних стенок рециркулятора.

Бактерицидные облучатели по месту расположения подразделяются на **потолочные, настенные и передвижные**.

Необходимо отметить, что дезинфекция воздуха с использованием бактерицидных ламп является достаточно энергоемким процессом, поэтому выбор той или иной облучательной установки, при прочих равных условиях, должен быть экономически оправданным.

При выборе типа бактерицидной установки рекомендуется руководствоваться следующим:

1. Функциональным значением помещения.
2. Габаритами помещения или его объёмом.
3. Видом микроорганизма.
4. Бактерицидной эффективностью и требуемой дозой облучения.

5. Минимальным значением времени облучения, при котором достигается нормируемое значение бактерицидной эффективности.
6. Типом бактерицидных облучателей и их параметрами.
7. Производительностью приточно-вытяжной вентиляции.

#### ***Монтаж УФ-устройств***

Факторы, имеющие отношение к помещению, на которые следует обращать внимание:

1. Уровень риска.
2. Общая площадь (как минимум одна 30W установка на 18–20 м<sup>2</sup>).
3. Форма (конструкция с креплением на стене – по центру самой длинной стены; конструкция с креплением на потолке по центру).
4. Отражающие свойства поверхностей (отражение УФ от белой штукатурки – 40–60%, от масляной краски – 3–10%, от водоэмульсионной краски – 10–35%).
5. Доступность для проведения технического обслуживания.

В процессе работы ламп происходит уменьшение потока излучения.

Особенно быстрое падение потока излучения отмечается за первые десять часов горения, которое может достигать 10%. При дальнейшем горении скорость спада потока излучения замедляется.

#### ***Измерение УФБИ: оценка эффективности***

Измерение \* УФБИ происходит на расстоянии 1 м при направлении сенсора радиометра непосредственно на открытую лампу. Новая лампа Phillips TUV-30 дает поток излучения 280–300  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ . Лампа, выработавшая фактический срок эксплуатации, имеет поток излучения 100  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  и ей необходима замена. Измерения УФ излучения производятся после чистки ламп 70% раствором спирта, с целью определения изменения потока. При снижении УФ излучения более чем на 80% лампу необходимо заменить.

#### ***3.3. Фильтрация воздуха***

Необходимо проводить фильтрацию любого зараженного воздуха, циркулирующего в палате или других помещениях; любого

---

\* Прибор для измерения УФБИ (Gigahertz-Optik model X911 UVC-meter with UV 3418-4 detector, Germany).

зараженного воздуха, который может быть выпущен рядом с воздухозабором вентиляции.

Выходящий отработанный воздух без фильтрации должен выбрасываться вдали от окон, людей, воздухозаборов.

Различают фильтры следующих типов:

- Фильтры грубой очистки (G1–G4)  
Предназначены для предварительной очистки воздуха (плоские)
- Фильтры тонкой очистки (F5–F9)  
Предназначены для грубой и тонкой очистки воздуха (карманные)
- Фильтры высокой эффективности очистки (H10–H14)  
Предназначены для высокоэффективной/ финишной очистки воздуха (складчатые).

**HEPA-фильтр** – это воздушный фильтр, который удаляет более 99,97% частиц размером 0,3 микрон или крупнее при определенной объемной скорости потока.

Фильтры используются в вентиляционных системах:

Приточная система:

- палаты, комнаты персонала, процедурные – фильтры G3–G4 (одна ступень очистки);
- бактериологические лаборатории – G4, F9 (две ступени очистки);
- Операционная, палата интенсивной терапии, наркозная – G4, F9, H11/H13 (три ступени очистки);

Вытяжная система:

- воздух, удаляемый из «грязных» зон – G4, F9, H11– G4, секция с УФ-лампами ШББ 1 и 2 класса; ламинарные боксы: H14;
- респираторы: H11 или H13.

#### **4. Индивидуальная защита органов дыхания**

Средства индивидуальной защиты могут быть: марлевые повязки; хирургические маски и респираторы.

**Хирургические маски** – это средство улавливания частиц, содержащих МБТ; они предохраняют от распространения инфекции воздушно-капельным путем; неплотно прилегают; материал имеет крупноячеистую структуру и не защищают от воздушно-капельной инфекции.

**Хирургические маски должны использоваться больными.**

**Хирургические маски не для медперсонала!**

**Респираторы** – это средство защиты органов дыхания, которое обладает пропускной способностью для частиц размером до 1 микрона (95% пропускная способность для частиц диаметром 0,3 микрона). У респираторов плотное прилегание; они предохраняют от

инфицирования МБТ и должны использоваться медицинским персоналом во время нахождения в зонах среднего и высокого риска.

**Респираторы используются** в отделениях или палатах для больных МЛУ-ТБ; в отделениях или палатах для больных ТБ(+); в кабинетах сбора мокроты; в кабинетах бронхоскопии и др.

#### Типы респираторов:

1. Респираторы с отрицательным давлением.
2. Воздухо-фильтрующие респираторы.

Респиратор с отрицательным давлением — внутри создается во время дыхания отрицательное давление воздуха по отношению к внешней среде.

#### 3 уровня эффективности фильтров:

- 95% (фильтры серии 95).
- 99% (фильтры серии 99).
- 99,97% (фильтры серии 100).

Респираторы N95 можно использовать практически во всех противотуберкулезных учреждениях.

Европейские стандарты респираторов:

Общая внутренняя утечка:  $\leq 25\% = \text{FFP1}$ ;  $\leq 11\% = \text{FFP2}$ ;  $\leq 5\% = \text{FFP3}$ .

В противотуберкулезных учреждениях можно использовать респираторы стандартов FFP2 и FFP3.

#### **Тестирование на плотность прилегания респиратора**

Почему надо проводить тестирование на прилегание?

Чтобы убедиться, что каждый сотрудник имеет респиратор соответствующего размера; определить соответствующую модель, которая будет защищать от инфекции; определить размер; убедиться, что обтуратор (металлическая пластина) плотно прилегает к лицу работника.

Все работники должны проходить квалифицированное тестирование на прилегание перед началом использования респиратора; в случаях изменения размера, типа, модели или производителя респиратора и впоследствии периодически.

Дополнительное тестирование проводится в случаях смены физических условий или характера работы, которые могут повлиять на прилегание респиратора.



Физические факторы, способствующие плохому прилеганию респираторов: потеря или увеличение массы тела; образование рубцов на лице; изменения в дентальной конфигурации; волосяной покров на лице; косметическая хирургия; чрезмерный макияж; состояние работника (улыбается/ хмурится); резкие движения телом.

### **Набор для тестирования прилегания**

Качественный тест на плотность прилегания может проводиться четырьмя утвержденными методами: с применением ацетата изоамила («банановое масло»); аэрозоля раздражающего действия; сахарина; Битрекса™ (бензоат денатониум).

Чаще используются сахарин и Битрекс™. Сначала испытуемый демонстрирует способность определить на вкус слабый раствор вещества. Затем испытуемый надевает респиратор и концентрированный раствор взбрызгивается в колпак; респиратор проходит тест, если испытуемый не почувствовал вкус раствора.

Преимущество теста — не требует дорогостоящего оборудования; простота проведения. Недостатки теста — основан на субъективной реакции испытуемого; не всегда дает достоверные результаты.

### **Правильное надевание респиратора**

- найти центр носовой части респиратора и слегка согнуть обтуратор;
- открыть респиратор;
- разместить тесемки на тыльной стороне ладони;
- прижать респиратор к лицу;
- надеть верхнюю тесемку на голову поверх уха;
- верхняя тесемка располагается на теменной части головы;
- надеть нижнюю тесемку на голову;
- нижняя тесемка располагается в нижней затылочной части головы;
- прижать металлический обтуратор к носу;
- натянуть респиратор на подбородок;
- подышать, чтобы проверить не проходит ли воздух.

### **Процедура тестирования**

Тест на прилегание (каждое упражнения по 1 мин).

1. Спокойное дыхание.
2. Глубокое дыхание.
3. Движения головой из стороны в сторону.

4. Движения головой вверх и вниз.
5. Разговор без перерыва.
6. Прыжки на месте.
7. Спокойное дыхание.

**Без соответствующих мер административного контроля и контроля за состоянием окружающей среды респираторы НЕ способны адекватным образом (полностью) защитить медработников от инфекции.**

### **Хранение респираторов**

Главные факторы, которые ухудшают защитные характеристики респиратора — это влажность, пыль и физические повреждения. Респираторы должны храниться в чистом сухом помещении.

Не следует хранить респираторы в пластиковом пакете после начала его использования. Такие пакеты препятствуют его высыханию от влажного выдыхаемого воздуха и способствуют росту числа микобактерий. Также не следует носить респиратор в кармане, так как он может быть поврежден во время работы.

Рекомендуется завернуть респиратор в тонкое (бумажное) полотенце (очень осторожно, чтобы его не повредить) или хранить его в тонком бумажном конверте.

Респираторам нельзя проводить дезинфекцию. Они предназначены для использования только одним человеком, могут использоваться много раз, но не могут быть переданы другому лицу. Перед использованием респиратора его необходимо осмотреть на предмет наличия физических повреждений. После использования респираторы выбрасываются как обычный мусор без необходимости их предварительной дезинфекции или сжигания. Если подвергать респиратор дезинфекции УФ излучением, то можно повредить его фильтр или тесемки.

### **Заключительная часть (15 минут)**

Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости туберкулезом среди медработников, а также внутрибольничные вспышки ТБ-МЛУ среди ВИЧ-инфицированных больных послужили причиной серьезного беспокойства в связи с риском распространения *Mycobacterium tuberculosis* (нозокомиального распространения инфекции) в лечебно-профилактических учреждениях. Нозокомиальное распространение МБТ представляет собой реальную опасность, так как оказывает негативное воздействие не только на других больных, но и непосредственно сказывается на

здоровье медработников и может привести либо к временной, либо к полной утрате трудоспособности. Исследования, недавно проведенные в развивающихся странах по проблеме риска нозокомиального распространения МБТ, подтвердили, что медработники, обеспечивающие уход за заразными больными ТБ, относятся к группе риска по инфицированию МБТ и развитию клинических форм туберкулеза. Отсутствие каких-либо мер по инфекционному контролю за ТБ или неэффективность таких мер создает благоприятные условия для распространения МБТ в лечебно-профилактических учреждениях.

### **Литература**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – 59 с.
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с.
3. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## Модуль 9. Лекарственный менеджмент

### Тема 9.1. «Лекарственный менеджмент, основные принципы»

*Примерный план лекции (4 ч)*

Основные вопросы, освещаемые в лекции:

- особенности лекарственного менеджмента в РФ;
- цикл лекарственного менеджмента;
- правила отбора противотуберкулезных препаратов;
- особенности закупки, распределения и использования противотуберкулезных препаратов.

При составлении плана лекции необходимо учитывать базовые знания самоподготовки по модулю 9 «Лекарственный менеджмент» темы 9.1. «Лекарственный менеджмент, основные принципы», знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты» и модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

#### Вводная часть (20 минут)

Во введении рекомендуется рассказать о важности лекарственного менеджмента в организации лечения больных туберкулезом, об особенностях лекарственного менеджмента в РФ.

Оказание качественной медицинской помощи во многом зависит от проведения грамотной лекарственной политики, рационального выбора, назначения и использования лекарственных средств, доступности эффективных и безопасных лекарств в условиях ограниченных финансовых ресурсов. Государство достаточно жестко регулирует обращение лекарственных средств. Основным документом, регламентирующим вопросы оборота лекарственных средств на 2011 г., является Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (принят ГД ФС РФ 24.03.2010), который вступил в действие с 1 сентября 2010 г. Помимо основного закона, субъекты обращения лекарств попадают под действие законов № 3-ФЗ от 08.01.1998 «О наркотических средствах и психотропных веществах», № 2300-1 «О защите прав потребителей», № 122-ФЗ от 02.08.1995 «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов», № 128-ФЗ от 08.08.2001 «О лицензировании отдельных видов деятельности» и других.

В новом законе о лекарственных средствах разграничиваются понятия «лекарственный препарат» и «лекарственное средство». Согласно закону, «лекарственное средство» — более общее поня-

тие, к средствам относятся также и субстанции. Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности. Все лекарственные средства, используемые на территории России, должны быть зарегистрированы в соответствующем уполномоченном федеральном органе исполнительной власти — Росздравнадзоре, который ведет государственный реестр лекарственных средств.

Производство разрешенных лекарственных средств должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Данный ГОСТ соответствует международному стандарту GMP (Good manufacturing practice for medicinal products). Все фармацевтические предприятия России обязаны перейти на требования этого ГОСТа к 2014 году.

Продажа лекарственных средств (в отличие от биологически активных добавок) осуществляется только аптечными учреждениями (аптеки, аптечные киоски), имеющими соответствующую лицензию.

Обращение лекарственных средств регулируют законом и подзаконными актами, в том числе регулярно обновляют список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС), Список наркотических средств и др.

В нашей стране ведутся работы по реализации государственных программ, направленных на улучшение медицинской и лекарственной помощи населению. Утверждена Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. и Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (на 2007–2012 гг.)». Принят ряд нормативно-правовых документов по обеспечению необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную социальную помощь, а также по лекарственному обеспечению больных отдельными заболеваниями, требующими назначения дорогостоящих лекарственных средств.

В настоящее время основные противотуберкулезные мероприятия в стране определяются приоритетным Национальным проектом (ПНП) «Здоровье» и Федеральной целевой программой (ФЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)», в которой подпрограмма «Туберкулез»

является основной составляющей (37,7% финансирования). В рамках реализации мероприятий ПНП «Здоровье», направленных на обследование населения с целью выявления туберкулеза, лечения больных туберкулезом, а также профилактические мероприятия, в 2011 г. из Федерального бюджета выделено 2,8 млрд руб. Из этих средств около 2,15 млрд руб. направлено на приобретение антибактериальных препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ. В рамках ФЦП по разделу «Туберкулез» в целом на 2011 г. выделено 7,9 млрд руб., из которых 4,1 млрд руб. – из федерального бюджета (включая почти 1 млрд руб. для учреждений ФСИН России) и 3,8 млрд руб. – из бюджетов субъектов РФ. Из указанных средств около 1,7 млрд руб. направлено на капитальное строительство, 3,1 млрд руб. – на внедрение современных средств диагностики, лечения и реабилитации больных туберкулезом и 2,1 млрд руб. – на противотуберкулезные препараты. Кроме средств, выделенных в рамках ПНП и ФЦП, на борьбу с туберкулезом на уровне бюджетов субъектов РФ выделено около 20–25 млрд руб.

Эффективное выполнение государственных программ, направленных на обеспечение качественными и безопасными лекарственными средствами широких слоев населения страны, требует четкого механизма их реализации, правовой базы, организационно-методического и информационно-технического сопровождения. Правовое регулирование в сфере здравоохранения, фармацевтической деятельности, сфере качества, эффективности и безопасности лекарственных средств осуществляется Министерством здравоохранения РФ.

Основными целями национальной политики в сфере лекарственного обеспечения являются:

- доступ: объективная польза и доступность по цене;
- качество: безопасность и эффективность всех медикаментов;
- рациональное использование: терапевтический эффект и экономически оправданное применение лекарств профессионалами и потребителями.

Основные компоненты национальной политики в сфере лекарственного обеспечения – это:

1. Выбор жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства).
2. Экономическая доступность.
3. Финансирование.

4. Система распределения.
5. Контроль качества.
6. Рациональное использование.
7. Научные исследования.
8. Подготовка кадров.
9. Мониторинг и оценка.

Мониторинг обеспеченности противотуберкулезными препаратами (ПТП) первого и второго ряда 2010 г. показал, что 72% субъектов РФ обеспечены препаратами 1-го ряда на 80%, а 2-го ряда – только 62% субъектов. Причем особенно сложная ситуация сложилась в ЮФО по препаратам 1-го и 2-го ряда (соответственно в 40 и 20% субъектов округа препаратов менее половины от потребности), СКФО – по препаратам 1-го ряда (в 14% субъектов ПТП менее 50% от потребности), в ПФО и ДФО – с препаратами 1-го и второго ряда и в СФО – с препаратами 2-го ряда.

#### **Основная часть (140 минут)**

Цикл управления препаратами включает шесть компонентов: определение потребности, финансирование, закупка, распределение, использование, оценка объема потребления.

К числу факторов, требующих учета при выборе противотуберкулезных препаратов, относятся их эффективность, стратегия лечения, возможные побочные реакции и стоимость.

Точный расчет требуемого количества препаратов основного ряда, то есть верное определение нужного их количества на определенный период времени, является одним из элементов, гарантирующих непрерывное обеспечение препаратами. Существует два основных подхода для расчета подобной потребности:

- обычно наиболее точным методом расчета является подход, основанный на потреблении. Он представляет собой проекцию будущей потребности на основании данных о потреблении соответствующего препарата в недавнем прошлом. Этот метод допускает, что используемые данные достаточно полные, точные, верно сопоставлены с возможностями снабжения, а также учитывают изменения в потребности и в использовании препаратов;
- для новых проектов рекомендован метод, основанный на учете заболеваемости. При этом методе принимаются во внимание, прежде всего, режимы лечения, а также количество больных, которые будут пользоваться каждым из этих режимов. Необходимо учитывать также и несколько других ключевых факторов,

в том числе имеющийся запас, необходимое для поставки время, необходимую безопасность хранения и сроки годности препаратов. В отличие от препаратов первого ряда, сроки годности медикаментов второго ряда варьируют от 18 до 36 месяцев. Рекомендовано создавать запас, перекрывающий потребность в один – три раза на случай задержки в поставках.

В РФ используются рекомендации по расчету потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год, изложенные в информационном письме МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 г. Письмо адресовано руководителям органов управления здравоохранением субъектов РФ/главным внештатным специалистам-экспертам фтизиатрам субъектов РФ/директорам федеральных профильных НИИ и санаториев.

Рекомендации разработаны с целью упрощения организаторам противотуберкулезных мероприятий технологии расчета объема лекарственных средств, необходимого для лечения туберкулеза, и унификации государственного подхода к оценке обеспеченности субъектов РФ лекарственными средствами для лечения больных туберкулезом.

Согласно рекомендациям, в основе унифицированного способа расчета потребности в противотуберкулезных препаратах первого и второго рядов для лечения больных туберкулезом, химиопрофилактики, противорецидивных курсов, тест-терапии, лечения осложнений иммунизации БЦЖ лежит учет числа лиц, зарегистрированных для лечения или получивших профилактические курсы противотуберкулезными препаратами (ПТП), стандартного режима химиотерапии (ХТ), среднего количества лекарственных препаратов на курс, длительности лечения, наличия запасов лекарственных препаратов на конец года и планов поставок их из разных источников.

Расчет потребности производится на основании среднего числа таблеток (ампул, капсул, флаконов) каждого противотуберкулезного препарата, необходимого для назначения одному лицу на курс с учетом стандартных режимов химиотерапии, длительности химиопрофилактики, противорецидивных курсов, тест-терапии ПТП, режима лечения осложнений иммунизации вакциной БЦЖ. Дополнительно учитываются сведения о запасе противотуберкулезных препаратов на конец предыдущего года и предполагаемые поставки препаратов из различных источников.

Для удобства расчетов была разработана унифицированная электронная форма (УЭФ), в которую заложены неизменяемые

формулы и коэффициенты для автоматического расчета потребности ПТП в любом субъекте Российской Федерации.

Поскольку расчет производится в таблетках (ампулах, капсулах, флаконах и т.д.), полученный результат необходимо пересчитать на ассортимент и стандартные упаковки, количество которых указывается в заявке субъекта РФ.

#### ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В СУБЪЕКТЕ РФ:

В связи с ограниченными сроками годности лекарственных препаратов (80% лекарственных форм — 2 года) и необходимостью обеспечить непрерывное лечение больных туберкулезом при планировании лекарственного обеспечения необходимо придерживаться следующих правил:

1. Проводить политику долгосрочного планирования (на 2–3 года, в перспективе — до 5 лет) в финансировании закупок противотуберкулезных препаратов из средств региональных бюджетов.
2. Производить расчет препаратов с учетом их затрат на лечение, химиопрофилактику, противорецидивные курсы, тест-терапию, лечение осложнений иммунизации БЦЖ.
3. С учетом высокой стоимости противотуберкулезных препаратов 2-го ряда необходимо идентифицировать всех больных туберкулезом с МЛУ МБТ и определить число больных, которые будут получать 4 режим ХТ. На каждого больного туберкулезом с МЛУ МБТ в начале лечения должны быть препараты не менее чем на 80% всего курса лечения (с последующим пополнением их из запланированных закупок).
4. Фтизиатры и организаторы здравоохранения, планирующие лекарственное обеспечение, должны знать ориентировочную закупочную стоимость ПТП и в соответствии с потребностью заранее планировать финансирование закупок противотуберкулезных препаратов в субъектах РФ. Для этого необходимо взаимодействие с органами исполнительной власти субъекта Российской Федерации для планирования и реального выделения средств на закупку лекарств.
5. Стоимость лекарств рассчитывается с учетом необходимого ассортимента, планируемого к закупке.
6. Необходимо обеспечить закупку качественных лекарств. Для этого должен быть обеспечен мониторинг побочных эффектов и их систематизация.

7. Закупки должны быть не только своевременно запланированы, но и вовремя реализованы. При этом больной не должен ждать лекарств.
8. Срок годности ПТП к моменту поставки должен быть не менее 80% от паспортного.
9. Препараты должны быть использованы до окончания сроков годности.
10. В связи с относительно низкой стоимостью препаратов 1-го ряда, рекомендуется обеспечивать их 100% закупку из средств бюджета субъекта РФ.
11. С целью использования лекарств до истечения их срока годности закупки необходимо производить не реже 2 раз в год. Необходимо обеспечить правильное хранение противотуберкулезных препаратов, оптимальное их распределение, а также надежную систему учета расхода, предсказывающую потребность в препаратах.

При закупке должны обеспечиваться доступность нужного препарата хорошего качества (GMP), наличие его в достаточном количестве, в нужное время, по допустимой цене.

Стандарт GMP («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства:

- лекарственных средств;
- медицинских устройств;
- изделий диагностического назначения;
- продуктов питания;
- пищевых добавок;
- активных ингредиентов.

В отличие от процедуры контроля качества путём исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP (отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки).

Препараты должны храниться и транспортироваться поставщиком и противотуберкулезными учреждениями в соответствии с положениями GSP Good Storage Practice — надлежащая практика хранения), с рекомендациями производителя, с учетом температуры и влажности, обеспечивающими сохранение качества.

Гарантия качества является компонентом системы лекарственного обеспечения, убеждающим в безопасности каждого из препаратов, в их эффективности и в соответствии стандартам качества. Все препараты, используемые для лечения туберкулеза, должны соответствовать рекомендованным ВОЗ стандартам безопасности, эффективности и качества.

Сроки годности противотуберкулезных препаратов различные. Они зависят от форм выпуска лекарств, технологических особенностей производства и др. факторов. Запасы лекарств в регионах не должны превышать возможные сроки их реализации. То есть, с одной стороны, запасов должно быть достаточно для того, чтобы обеспечить непрерывное лечение больных, с другой стороны, все лекарственные формы должны быть реализованы до истечения их срока годности.

#### **Средние сроки годности противотуберкулезных препаратов (в МНН)**

Наименование в МНН	Возможный срок годности в годах (min-max)
Группа препаратов ГИНК (Н)	2–6
Группа рифампицина (R)	2
Пиразинамид (Z)	2–3
Этамбутол (E)	2–3
Стрептомицин (S)	3
Капреомицин/канамицин/амикацин (Cm/Km/Am)	2
Фторхинолоны (Fq), в том числе:	
Офлоксацин	3
Левифлоксацин	2–5
Ломефлоксацин	2
Моксифлоксацин	3
Спарфлоксацин	3
Протионамид/этионамид (Pto/Eto)	2
Циклосерин (Cs)	2–3
Аминосалициловая кислота (PAS)	1,5–4
Рифабутин (Rb)	2
Комбинированные противотуберкулезные препараты	2

Пополнение запасов противотуберкулезных препаратов возможно с частотой от 1 до 4–6 и более раз в год с учетом поставок лекарств из федерального бюджета, бюджета субъекта Российской Федерации и внебюджетных источников. Время от планирования

закупки до ее реализации (поставки лекарств в учреждения) составляет от 1 до 6–9 месяцев. При планировании федеральных поставок лекарств в масштабах страны требуется не менее 6–9 месяцев. Это обусловлено: процедурой определения потребности и сбора заявок из субъектов РФ; подготовкой и проведением аукциона; заключением договоров с организациями по результатам аукциона; временем, необходимым производителям, чтобы произвести необходимый объем лекарств; реальной поставкой лекарств по назначению. В субъектах Российской Федерации срок от планирования закупок до поставок лекарств занимает не менее 3 месяцев. В случае экстренной необходимости лекарств возможно проведение закупок по котировкам цены в пределах суммы 500 тыс. рублей в квартал по одноименной продукции. В этой ситуации время от планирования до поставки лекарств занимает не менее 1 месяца. Однако, с помощью таких закупок можно обеспечить лекарствами только ограниченное число больных.

С учетом этих обстоятельств, алгоритм оценки наличия (обеспечения) лекарств в субъекте Российской Федерации включает 6 градаций. При этом за 100% обеспечение следует считать наличие 6–8,9-месячного запаса противотуберкулезных препаратов.

**Алгоритм оценки наличия (обеспечения) противотуберкулезных препаратов в субъекте Российской Федерации**

Обеспеченность конкретным противотуберкулезным препаратом (МНН) в месяцах	Алгоритм оценки	%
0–0,9	Отсутствует	0
1–2,9	Недостаточная	25–50
3–5,9	Удовлетворительная	75
6–8,9	Достаточная	100
9–11,9	Избыточная	125
> 12	Чрезмерная	150

Доступ к препаратам резервного ряда должен быть ограничен и возможен только при правильности и рациональности их использования. Неправильное применение этих лекарственных средств приведет к утрате чувствительности к ним возбудителя, к появлению и циркуляции штаммов с резистентностью к препаратам резервного ряда, когда излечение с помощью имеющихся средств невозможно.

### *Механизм «Комитета Зеленого Света» ВОЗ*

Национальные контрольные программы по туберкулезу сталкиваются с рядом препятствий в области приобретения препаратов, в том числе с высокой стоимостью препаратов резервного ряда, недостаточностью местных возможностей строгой оценки качества производителей и произведенных ими продуктов, а также с отсутствием инструкций по правильному их использованию. Для преодоления указанных затруднений ВОЗ в 2000 г. создала механизм «Комитета Зеленого Света» (GLC) как партнера рабочей группы по борьбе с туберкулезом. Проекты, одобренные этим комитетом, предусматривают приобретение медикаментов непосредственно через агентов, контактирующих с ВОЗ в вопросах обеспечения ими. Механизмы работы Комитета обеспечивают преимущества для контрольных программ по лекарственно-устойчивому туберкулезу, обеспечивая доступ к качественным препаратам, к их приобретению по концессионной стоимости при непрерывной поставке для одобренной когорты пациентов.

### *Препараты для предупреждения и купирования побочных реакций*

Для непрерывной химиотерапии и повышения эффективности лечения больных туберкулезом необходимо наличие в противотуберкулезных учреждениях лекарственных препаратов для предупреждения и купирования побочных реакций, возникающих при назначении препаратов основного и чаще резервного ряда.

#### **Обычно используемые вспомогательные медикаменты**

<b>Показания</b>	<b>Препараты</b>
Тошнота, рвота, расстройство ЖКТ	Метоклопрамид, дименгидринат, прохлорперазин, прометазин, субсалициловый висмут
Метеоризм, отрыжка, боли, язва	H <sub>2</sub> -блокаторы (циметидин, фамотидин, прохлорперазин, прометазин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол). Избегать антацидных препаратов, снижающих всасывание фторхинолонов
Кандидоз	Флюконазол, клотримазол
Диарея, обезвоживание	Лоперамид, регидрон
Дисбактериоз	Эубиотики, мезим-форте
Депрессия	Селективные ингибиторы серотонина (флюоксетин, сертралин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин))
Тревога, судороги	Лоразепам, диазепам, клоназепам
Бессонница	Золпидем
Психоз	Галоперидол, сонапакс
Профилактика неврологических реакций	Пиридоксин (витамин В <sub>6</sub> )

Показания	Препараты
Периферическая нейропатия	Амитриптилин
Вестибулярный синдром	Бетагистин
Артралгия	Ибупрофен, диклофенак
Головные боли	Пенталгин
Кожные реакции, зуд	Гидрокортизон (мазь)
Системные реакции гиперчувствительности	Антигистаминные (клемастин, кларотадин), кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)
Бронхоспазм	Ингаляционные бета-агонисты (альбутерол и др.), ингаляционные кортикостероиды (беклометазон и др), оральные стероиды (преднизолон), инъекционные стероиды (дексаметазон, метилпреднизолон)
Гипотиреоз	Левотироксин
Потеря электролитов	Препараты калия и магния, верошпирон

### Заключительная часть (20 минут)

Заключительную часть рекомендуется посвятить ответам на вопросы.

### Литература

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 6. Вопросы управления лекарственным обеспечением противотуберкулезными препаратами. – С. 133–141.
2. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 17. Управление, связанное с противотуберкулезными препаратами второго ряда – С. 139–142. (эл. версия)
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с. – Таблица 23. – С. 159–166. (эл. версия)

### Материально-техническое обеспечение

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка; набор тематических слайдов.

## **Раздел 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К СЕМИНАРАМ**

### **Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом**

#### **Тема 1.2. «Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей современных представлений об эпидемиологической ситуации по туберкулезу и способах ее улучшения.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- особенности эпидемиологической ситуации в современных условиях;
- основные причины неблагоприятной эпидемической обстановки;
- меры профилактики МЛУ-туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом», лекции по теме 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

#### **Вводная часть (20–30 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в РФ, сделать акцент на проблеме МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

#### **Основная часть (140–150 минут)**

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается составить 2 модели распространения туберкулеза в РФ: 1 – при современном состоянии выявления и лечения туберкулеза и 2 – при благоприятном состоянии выявления и лечения туберкулеза, и дать прогноз распространения туберкулезной инфекции при реализации этих моделей. Затем проводится обсуждение моделей и слушателям предлагается сформулировать основные направления противотуберкулезных мероприятий для улучшения со-

временной эпидемиологической ситуации по туберкулезу, в т.ч. предложить мероприятия профилактики МЛУ-туберкулеза. В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

### **Заключение (10 минут)**

В заключение ведущий семинара подчеркивает, что в настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ остается стабильно напряженной. При отсутствии улучшения мероприятий по борьбе с МЛУ-туберкулезом и ко-инфекцией туберкулеза и ВИЧ-инфекции может возникнуть угроза развития эпидемии туберкулеза с тотальной лекарственной устойчивостью возбудителя.

#### **Краткий информационный материал к семинару модуля 1**

**«Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом» темы 1.2.**

**«Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях»**

Для составления моделей необходимо использовать следующие данные официальной статистической отчетности: количество впервые выявленных больных туберкулезом и пациентов с рецидивом заболевания за прошедший год, доля этих групп больных с «эффективным курсом химиотерапии» и «неэффективным курсом химиотерапии в связи с выявлением МЛУ возбудителя», количество больных МЛУ-туберкулезом, доля больных МЛУ-туберкулезом, получающих адекватную химиотерапию. При этом необходимо учесть, что 1 больной — бактериовыделитель заражает в среднем 10–15 человек в год, из них туберкулезом заболевает 10%. Средняя длительность бактериовыделения у больных без МЛУ МБТ при адекватном лечении составляет 2 месяца, с МЛУ МБТ — 6 месяцев. Кроме того, доля больных с ШЛУ-ТБ составляет 5% от случаев МЛУ-ТБ, а должная эффективность химиотерапии — 80%.

### **Рекомендуемая литература**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.
2. М.В. Шилова. Туберкулез в России в 2010 году. — М., 2012. — 224 с.
3. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009–2010 гг. Статистические материалы. — М., 2011. — 60 с.

4. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы.— М.: ЦНИИОИЗ, 2011.— 156 с.
5. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. — Р76— М., 2011. — 795 с.
6. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4, калькуляторы.

## **Модуль 2. «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза»**

### **Тема 2.1. «Современная микробиологическая диагностика туберкулеза»**

*Количество аудиторных часов — 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара — формирование у слушателей современных представлений о микробиологической диагностике туберкулеза и ее роли в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- этиологию туберкулеза;
- роль микробиологической диагностики в организации противотуберкулезных мероприятий;
- структуру лабораторной сети и функций лабораторий, выполняющих микробиологические исследования для выявления, диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза;
- факторы, влияющие на качество лабораторных исследований.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом», самоподготовке и лекции по теме 2.1. «Современная микробиологическая диагностика туберкулеза».

#### **Вводная часть (20–30 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется напомнить слушателям о возбудителе заболевания и его основных свойствах.

## **Основная часть (140–150 минут)**

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается обсудить следующие вопросы:

- роль микробиологических исследований в организации противотуберкулезных мероприятий;
- структура лабораторной сети;
- функции лабораторий каждого уровня;
- факторы, влияющие на качество проведения лабораторных исследований;
- пути повышения качества лабораторных исследований.

В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

## **Заключение (10 минут)**

В заключение ведущий семинара подчеркивает ведущую роль микробиологической диагностики туберкулеза в современных условиях.

### **Краткий информационный материал к семинару модуля 2**

#### **«Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза» темы 2.1.**

#### **«Современная микробиологическая диагностика туберкулеза»**

Выявление микобактерий туберкулеза в различном патологическом материале от больных имеет решающее значение для постановки диагноза туберкулезной инфекции. Именно обнаружение возбудителя туберкулеза является основным и бесспорным критерием, свидетельствующим о специфической природе заболевания. Обнаружение микобактерий имеет решающее значение не только для диагностики туберкулеза, оно чрезвычайно важно при прогнозировании течения процесса, выборе рациональной схемы лечения и правильной оценке его эффективности.

Вследствие широкого применения химиотерапевтических препаратов в последние десятилетия отмечаются существенные изменения многих свойств микобактерий туберкулеза: морфологии самого возбудителя и его колоний на питательных средах, тинкториальных свойств, лекарственной чувствительности, вирулентности для определенных видов животных. В то же время существенно расширились знания о разнообразных формах существования возбудителя («видимые, но не растущие», L-трансформированные, ультрамелкие авизуальные) и их патогенетической роли; увеличился удельный вес микобактериозов, вызываемых нетуберкулезными (атипичными, оппортунистическими, анонимными) кислотоустойчивыми микобактериями. Это

значительно затрудняет и усложняет микробиологическую диагностику туберкулеза и требует комплексного подхода к оценке ее результатов.

Микобактерии туберкулеза — тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки длиной 1–10 (чаще 1–4) мкм, шириной 0,2–0,6 мкм, гомогенные или зернистые с незначительно закругленными концами. Они неподвижны, не образуют эндоспор, конидий и капсул. Морфология и размеры бактериальных клеток подвержены значительным колебаниям и во многом зависят от возраста микроорганизма и особенно от условий его существования и состава питательной среды.

Микобактерии характеризуются выраженным многообразием форм существования, большим полиморфизмом и широким диапазоном изменчивости биологических свойств (плеоморфизмом). Описаны многочисленные морфологические варианты микобактерий: гигантские формы с колбовидно утолщенными разветвлениями, нитевидные, мицелиеподобные и булавовидные, дифтероидные и антимикотические формы. На основании указанного морфологического многообразия в современной микробиологической классификации признана установленной филогенетическая связь возбудителя туберкулеза с лучистыми грибами, что получило отражение в названии вида, рода и семейства — микобактерии. Учитывая, что возбудитель туберкулеза является неспорозным, имеет палочковидную форму и принадлежит к низшим грибам, VI Всесоюзный съезд фтизиатров рекомендовал придерживаться термина «микобактерии туберкулеза» (*mycos* — гриб, *bacterium* — палочка). В связи с этим не следует называть возбудитель туберкулеза бациллой, так как бациллами называются микроорганизмы, способные образовывать споры.

Многочисленными исследованиями доказана способность микобактерии образовывать фильтрующиеся формы, «видимые, но не растущие» формы с ослабленной жизнеспособностью, не кислотоустойчивые формы. Однако биологическая и патогенетическая роль этих форм окончательно не выяснена. Получено много новых данных о дефектных по клеточной стенке L-формах микобактерии, описаны их биологические свойства и изучена патогенетическая роль при различных клинических проявлениях процесса и в эксперименте [Хоменко А.Г., Дорожкова И.Р., Земскова З.С., Карачунский М.А., 1968–1990].

Наряду с изменчивостью морфологии микобактериям туберкулеза свойственна широкая изменчивость и других признаков, в

частности весьма характерного для них признака кислотоустойчивости. Кислотоустойчивость складывается из двух свойств: плохого восприятия окраски и ее сохранения при обесцвечивающем действии кислот, оснований и спиртов. Это характерная особенность всех видов микобактерии, за которую они получили название кислото-, спирто- и щелочеустойчивых. Данное свойство имеет первостепенное значение для микобактерии, так как на нем основаны практически все методы бактериоскопического и культурального выявления и идентификации микроорганизма. Кислотоустойчивость обусловлена высоким содержанием в микробной клетке миколовой кислоты, входящей в состав липидных комплексов и находящейся в соединении с высокомолекулярным спиртом — фтиоциролом. Последний является составной частью восковых субстанций микобактерии. Кислотоустойчивость выявляется с помощью только специальных методов окраски, основным из которых является метод Циля–Нильсена.

При окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза выглядят ярко-красными на синем фоне препарата. В результате воздействия неблагоприятных условий существования, а также ряда лекарственных веществ и химиотерапевтических средств микобактерии могут полностью или частично утрачивать свойство кислотоустойчивости. Это ведет к образованию смешанной, состоящей из кислото- и некислотоустойчивых особей или полностью некислотоустойчивой популяции. Такие тинкториально измененные микобактерии не обнаруживаются обычными бактериоскопическими методами (при окраске мазков по Цилю–Нильсену), но выявляются другими специальными способами. Поэтому на современном этапе вопрос о прекращении бактериовыделения у больных туберкулезом, леченных противотуберкулезными препаратами, должен решаться только на основании данных, полученных комплексными бактериоскопическими и бактериологическими методами.

Микробиологические исследования являются неотъемлемой частью при постановке диагноза туберкулеза, контроле динамики бактериовыделения, выборе рациональных схем лечения и коррекции химиотерапевтической тактики, оценке эффективности и результатов лечения, прогнозировании течения процесса.

Большому туберкулезом органов дыхания необходимо проведение бактериоскопии мазка мокроты, посева мокроты и проведение ТЛЧ. В современных условиях важная роль принадлежит мо-

лекулярно-генетическим методам исследования, которые постепенно входят в повседневную практику.

**Структура лабораторной сети и функций лабораторий, выполняющих микробиологические исследования для выявления, диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза**

Все лаборатории (вне зависимости от их ведомственной подчиненности), участвующие в выявлении, диагностике и контроле химиотерапии туберкулеза микробиологическими методами, объединены в единую лабораторную сеть. Стержнем построения подобной сети является система обеспечения качества исследований.

Лабораторная сеть по микробиологической диагностике туберкулеза организована по территориальному принципу и включает в себя клинично-диагностические лаборатории общей лечебной сети и лаборатории противотуберкулезных учреждений, которые подразделяются на уровни, различающиеся по своим функциям.

Уровень 1. КДЛ ОЛС и центры микроскопии (функционирующие при учреждениях ОЛС или при учреждениях ПТС).

Первый этап исследований по выявлению больных туберкулезом осуществляется клинично-диагностическими лабораториями общей лечебной сети (КДЛ ОЛС) либо так называемыми центрами микроскопии, которые могут быть организованы как на базе лечебно-профилактических учреждений, так и на базе противотуберкулезных учреждений. Вышеперечисленные лаборатории образуют первый уровень лабораторной сети Федеральной Программы борьбы с туберкулезом (периферийные лаборатории). КДЛ ОЛС и центры микроскопии проводят микроскопическое исследование мокроты по Цилю–Нильсену при выявлении больных туберкулезом и контроле химиотерапии на амбулаторной фазе лечения.

Функциями лабораторий первого уровня являются:

- регистрация образцов, направленных для исследования в соответствии с установленными формами;
- приготовление и окраска мазков из нативной мокроты по методу Циля–Нильсена;
- микроскопия мазков и оценка результатов;
- регистрация результатов исследований и их своевременное доведение до лечебных подразделений;
- осуществление внутрилабораторного контроля качества исследований;
- поддержание оборудования в рабочем состоянии, соблюдение правил использования и хранения реактивов;

- соблюдение правил техники безопасности при работе с инфекционным материалом и опасными химическими веществами;
- сохранение мазков для проведения реанализа в соответствии с рекомендациями Координатора лабораторной службы;
- участие в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Уровень 2. Небольшие бактериологические лаборатории (бактериологические пункты).

Лаборатории второго уровня – это бактериологические (или клиничко-диагностические) лаборатории, организованные на базе центральных районных и областных больниц (имеющих, как правило, противотуберкулезные отделения или койки) или на базе районных (городских) противотуберкулезных диспансеров, а также противотуберкулезных больниц.

Функциями лабораторий второго уровня являются:

- оценка качества, отбор и регистрация образцов, направленных для исследования в соответствии с установленными формами;
- проведение предварительной обработки материала;
- посев осадка диагностического материала на стандартные среды, инкубация, еженедельный просмотр посевов и оценка результатов посева;
- приготовление и окраска мазков из осадка для выявления КУМ (или из нативной мокроты с окраской по методу Циля–Нильсена);
- микроскопия мазков и оценка результатов микроскопии;
- регистрация результатов исследований и их своевременное доведение до лечебных подразделений;
- передача всех выделенных культур микобактерий (в том числе и пигментированных) для дальнейших исследований в лаборатории третьего уровня в сроки не более 5–7 дней с момента обнаружения роста);
- регистрация результатов идентификации культур и их лекарственной чувствительности, полученных из лаборатории более высокого уровня;
- осуществление внутрилабораторного контроля качества исследований и регистрация его результатов;
- поддержание оборудования в рабочем состоянии, соблюдение правил использования и хранения реактивов;
- соблюдение правил техники безопасности при работе с инфекционным материалом и опасными химическими веществами;

- участие в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований;
- предоставление ежегодных статистических отчетов в курирующую лабораторию.

Первичная идентификация культур (как минимум — по морфологии колоний, скорости роста и кислотоустойчивости, т.е. — микроскопическому исследованию мазка с культуры методом Циля–Нильсена), выделенных в лабораториях второго уровня, должна проводиться на месте. Сотрудник лаборатории второго уровня может выдать предварительный результат о выделении культуры, относящейся к комплексу *M. tuberculosis*.

Профессиональная подготовка сотрудников лаборатории второго уровня должна быть достаточной для того, чтобы обеспечить правильность проведения первичной идентификации выделенных культур и квалифицированного проведения микробиологических манипуляций, исключающих загрязнение культуры при взятии образца для микроскопии.

Для ускорения выявления и диагностики возбудителя туберкулеза в лабораториях 2-го уровня может быть рекомендовано применение современных молекулярно-генетических методов исследования с использованием биобезопасных закрытых систем (картриджная технология). К достоинствам указанного метода, помимо возможности в очень короткие сроки выявить наличие в мокроте микобактерий туберкулеза и определить их устойчивость к рифампицину, можно отнести простоту проведения исследования и отсутствие строгих требований к зонированию рабочих помещений.

Для обеспечения качества микроскопических исследований и экономии реактивов лаборатории второго уровня могут взять на себя централизованное приготовление растворов красителей для микроскопии и распределение готовых растворов по клинико-диагностическим лабораториям ОЛС.

Лаборатории второго уровня осуществляют свою деятельность в тесном сотрудничестве с центральной лабораторией региона в организации обеспечения качества исследований, как в своей лаборатории, так и в подведомственных КДЛ ОЛС и центрах микроскопии.

Уровень 3. Лаборатории третьего уровня — это центральные бактериологические лаборатории регионов РФ. Обычно — это бак-

териологическая лаборатория при областном, краевом или республиканском противотуберкулезном диспансере, которая возглавляет лабораторную сеть данного региона. Однако в крупных регионах с населением в несколько миллионов человек, помимо центральной лаборатории, могут функционировать и другие лаборатории, выполняющие функции лабораторий третьего уровня.

Функции лаборатории третьего уровня:

- оценка качества, отбор и регистрация образцов, направленных для исследования в соответствии с установленными формами;
- проведение предварительной обработки материала;
- посев осадка диагностического материала на стандартные среды, инкубация, еженедельный просмотр посевов и оценка результатов посевов;
- приготовление и окраска мазков из осадка для выявления КУМ (или из нативной мокроты с окраской по методу Циля–Нильсена);
- микроскопия мазков и оценка результатов;
- предварительная идентификация выделенных штаммов как относящихся к комплексу микобактерий туберкулеза;
- дифференциация культур по принадлежности к видам внутри комплекса микобактерий туберкулеза;
- определение лекарственной чувствительности выделенных в лаборатории и полученных из лабораторий второго уровня культур к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (определение чувствительности к препаратам резервного ряда целесообразно проводить только в централизованных лабораториях регионального уровня – краевых, республиканских, областных);
- регистрация результатов исследований и их своевременное доведение до лечебных подразделений;
- передача выделенных культур нетуберкулезных микобактерий для дальнейших исследований в межрегиональные лаборатории (четвертого уровня);
- использование автоматизированных систем для стандартизации и ускорения получения результатов исследования;
- обеспечение быстрой диагностики туберкулеза и определения лекарственной чувствительности возбудителя с помощью молекулярно-генетических методов исследования;
- осуществление внутрилабораторного контроля качества исследований и регистрация его результатов;

- поддержание оборудования в рабочем состоянии, соблюдение правил использования и хранения реактивов;
- соблюдение правил техники безопасности при работе с инфекционным материалом и опасными химическими веществами;
- участие в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований;
- курация и контроль за функционированием системы обеспечения качества исследований для диагностики туберкулеза в КДЛ ОЛС, центрах микроскопии и лабораториях второго уровня, включенных в зону курации централизованной лаборатории;
- подготовка кадров для бактериологических лабораторий второго уровня и участие в подготовке кадров клинико-диагностических лабораторий ОЛС;
- предоставление ежегодного статистического отчета в курирующую лабораторию четвертого уровня (межрегиональную);
- полицейской (персонифицированный) учет обследуемых пациентов с положительными результатами микробиологического исследования (микроскопического или культурального) – ведение бактериотеки.

Уровень 4. Лаборатории четвертого уровня – это бактериологические лаборатории Федеральных НИИ туберкулеза/фтизиопульмонологии, курирующие микробиологические исследования для диагностики туберкулеза в Федеральных округах, а также центральная референс-лаборатория ФСИН. Лаборатории четвертого уровня проводят полный спектр микробиологических и молекулярно-генетических исследований, выполняют научно-практические исследования, оказывают организационно-методическую и информационную помощь курируемым региональным лабораториям.

В дополнение к функциям лабораторий третьего уровня, межрегиональные лаборатории четвертого уровня проводят:

- видовую идентификацию туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий (штаммы, выделенные как в самой лаборатории, так и полученные из лабораторий 2 и 3 уровней);
- штаммовое генотипирование микобактерий туберкулеза для проведения молекулярно-эпидемиологических исследований;
- экспертные и консультативные лабораторные исследования материала, предоставляемого лечебно-профилактическими учреждениями регионов Федерального округа для решения спорных вопросов диагностики туберкулеза;

- сбор и анализ ежегодной информации о работе лабораторий курируемого Федерального округа по выявлению туберкулеза;
- предоставление экспертных заключений, справок о состоянии лабораторной диагностики в курируемом Федеральном округе и внесение в территориальные органы здравоохранения предложений по совершенствованию деятельности по лабораторной диагностике туберкулеза;
- организацию совещаний, тематических конференций и семинаров для специалистов лабораторий, участвующих в лабораторной диагностике туберкулеза в курируемом Федеральном округе.

#### Уровень 5. Федеральные референс-лаборатории РФ.

В дополнение к функциям лабораторий четвертого уровня, референс-лаборатории обеспечивают проведение внешней оценки качества в нижестоящих лабораториях, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза.

#### **Факторы, влияющие на качество микробиологической диагностики туберкулеза:**

- соблюдение алгоритма обследования пациента с жалобами, подозрительными на туберкулез;
- соблюдение алгоритма обследования больного туберкулезом;
- соблюдение правил сбора диагностического материала, хранения и транспортировки;
- соблюдение лабораторных методик проведения микробиологических исследований;
- квалификация сотрудников микробиологических лабораторий;
- проведение внутреннего и внешнего контроля качества микробиологических исследований;
- человеческий фактор.

Соблюдение правил сбора, хранения и транспортировки диагностического материала имеет очень важное значение, так как от этого зависит не только достоверность получаемых результатов, но и эпидемиологическая безопасность окружающих. Материал для исследования на наличие микобактерии туберкулеза собирают в стерильные контейнеры (стеклянные банки) с плотно закручивающимися крышками. Применение герметизированных контейнеров преследует двоякую цель: предотвращение просачивания содержимого и загрязнения окружающей среды чрезвычайно стойкими к физическим воздействиям микобактериями и изоляцию сохраняющегося в контейнере исследуемого

материала от широко распространенных вегетирующих в окружающей среде кислотоустойчивых бактерий. Для исследования может быть использован разнообразный патологический материал: мокрота, аспират, содержимое бронхов и другие материалы, получаемые при бронхоскопическом исследовании, промывные воды бронхов и желудка, экссудаты, гной, отделяемое ран, спинномозговая жидкость, кровь, моча, операционный материал, смывы с предметов, органы экспериментальных животных и пр.

У больных с легочными формами процесса объектом исследования чаще служит мокрота. Сбор мокроты — весьма ответственный этап диагностической процедуры, от четкого проведения которого во многом зависит результат исследования. Кроме того, в момент откашливания мокроты создается очень высокий риск воздушно-капельного распространения инфекции. В связи с этим желательнее, чтобы сбор мокроты производился по возможности в отдалении от других людей — на открытом воздухе или в отдельной, хорошо вентилируемой комнате. Обычно у больных, выделяющих мокроту в достаточном количестве, для исследования собирают утреннюю порцию. Если больной выделяет мало мокроты, ее следует собирать в течение суток, при этом обязательно собранный материал хранить в холодильнике.

Согласно рекомендациям, разработанным Международным союзом по борьбе с туберкулезом (1976), сбор мокроты должен производиться в присутствии и при непосредственном участии среднего медицинского персонала. При этом лицам, ответственным за сбор мокроты, следует руководствоваться следующими правилами:

1. Объяснить больному причины исследования и необходимость откашливать содержимое глубоких отделов дыхательных путей, а не собирать в контейнер слюну или носоглоточную слизь. Необходимо также предупредить больного, что он должен предварительно почистить зубы и прополоскать полость рта кипяченой водой, что позволяет механически удалить основную часть микрофлоры, вегетирующей в ротовой полости.
2. Присутствующий при сборе мокроты медицинский работник должен открыть стерильный контейнер, снять с него крышку и передать больному только донную часть контейнера.
3. Стоя позади больного, следует рекомендовать ему держать контейнер как можно ближе к губам и сразу же сплевывать в него мокроту по мере ее откашливания.

4. По завершении сбора мокроты медицинский работник должен оценить ее количество и качество; контейнер с порцией мокроты достаточного объема (не менее 3–5 мл), содержащей уплотненные или гнойные комочки без слюны, тщательно закрывают завинчивающейся крышкой, маркируют и помещают в специальный ящик для транспортировки в лабораторию.

В том случае, если больному не удается сразу выделить необходимое количество мокроты, следует ободрить его и посоветовать сделать повторные кашлевые попытки, так как многие больные не могут сразу в течение нескольких минут выделить мокроту из глубоких отделов дыхательного тракта. В случае, если и отсроченная попытка получить мокроту оказывается неудачной, необходимо удалить контейнер и подвергнуть его обеззараживанию; вымыть руки с мылом и выдать больному новый стерильный контейнер для сбора утренней порции мокроты. Предварительно надо убедиться в том, что больной правильно понял все требования и правила сбора мокроты и пользования контейнером, а также проинструктировать больного, что он должен как можно раньше доставить мокроту в лабораторию — немедленно после ее сбора.

Если же больной не выделяет мокроту или выделяет ее только эпизодически и в скудном количестве, то накануне и рано утром в день сбора мокроты больному следует дать отхаркивающее средство или применить раздражающие аэрозольные ингаляции. Последние провоцируют усиление секреции бронхов, кашель и отделение мокроты. Для аэрозольных ингаляций пользуются портативными аэрозольными ингаляторами типа АИ-1. В качестве ингалируемой смеси рекомендуется 15% раствор хлорида натрия в 1% растворе бикарбоната натрия (150 г NaCl и 10 г NaHCO<sub>3</sub> на 1 л дистиллированной воды). Поскольку ингалируемый раствор вызывает усиленную саливацию еще до появления кашля с мокротой, то больной должен удалить слюну в специально приготовленную посуду с хлорамином и только после этого собрать мокроту для микробиологического исследования. Гиперсекреция бронхиального содержимого у большинства больных наблюдается еще в течение суток после аэрозольной ингаляции, что должно быть использовано с целью получения материала для обнаружения микобактерий туберкулеза. Поэтому больному рекомендуют собрать мокроту для второго исследования в течение суток после ингаляции.

Если при раздражающей ингаляции почему-либо не удастся получить мокроту, то используют промывные воды бронхов или

желудка. Последний метод применяется преимущественно у детей младшего возраста, которые плохо откашливают мокроту и часто заглатывают ее. Данный метод может оказаться полезным также у больных с подавленным кашлевым рефлексом, у которых не удается получить материал даже при провоцирующих ингаляциях.

Сбор промывных вод бронхов производится врачом-оториноларингологом. Промывные воды желудка берут натошак с помощью толстого зонда, предварительно дав больному выпить или введя через зонд 100—150 мл раствора бикарбоната натрия (питьевой соды) в целях нейтрализации кислой реакции желудочного содержимого. Промывные воды желудка должны исследоваться немедленно, чтобы исключить повреждающее воздействие на возбудителя желудочных ферментов.

Более ценным материалом для исследования при отсутствии мокроты являются аспираты из трахеи и бронхов, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, а также материалы прицельной катетер-и щеточной биопсии, получаемые при бронхологических исследованиях.

Также могут быть исследованы экссудаты из плевральной полости, отделяемое ран, аспираты и пунктаты из закрытых натечников, гнойных очагов, асцитическая жидкость, менструальная кровь, моча, кусочки тканей, полученных во время операции, или органы экспериментальных животных.

**Контроль качества лабораторных исследований** осуществляется в нескольких направлениях:

- а) внутрилабораторный контроль качества выполняемых исследований;
- б) внешний контроль качества микроскопических и культуральных лабораторных исследований, включая:
  - i) заочную оценку качества с использованием контрольных образцов;
  - ii) повторный анализ клинических образцов и препаратов в лабораториях более высокого уровня;
  - iii) инспекционный контроль, осуществляемый в рамках лицензирования и аккредитации, в том числе кураторские визиты.

Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) совместно с федеральными и региональными референс-лабораториями контролирует клинико-диагностические и бактериологические лаборатории путем

заочной оценки качества с использованием контрольных образцов. Участие в ФСВОК является одним из основных и обязательных видов деятельности клинико-диагностических и бактериологических лабораторий по обеспечению требуемого качества выполняемых исследований. Внешняя оценка качества лабораторных исследований позволяет своевременно выявить недостатки в работе лабораторий, оказать им организационно-методическую и консультативную помощь, выработать адекватные рекомендации по устранению обнаруживаемых ошибок и совершенствованию используемых методик. Внешнюю оценку качества лабораторных исследований в рамках ФСВОК осуществляют лаборатории II, III и IV уровней совместно с Центром внешнего контроля качества.

Для обеспечения надежности результатов ТЛЧ необходимо обеспечить эффективное функционирование на всех уровнях (муниципальном, субъектовом и федеральном) системы обеспечения качества лабораторных исследований.

Данная система в отношении ТЛЧ должна осуществлять постоянный контроль используемых организационных, лабораторных, статистических методов, внутренних процессов в лаборатории, корректность выполнения технических процедур, состояние и наличие оборудования и материалов (внутрилабораторный контроль качества), а также систематически оценивать уровень работы лаборатории (внешняя оценка качества).

***Внутрилабораторный контроль качества ТЛЧ.*** Вне зависимости от того, какие используются питательные среды и методы определения лекарственной чувствительности (метод абсолютных концентраций, методы на основе жидких сред и др.), необходимо использовать стандартизированные лабораторные процедуры и журналы регистрации. Как элемент внутрилабораторного контроля качества необходимо проведение контроля качества среды для каждой партии. Для добавления в среды следует использовать только чистые субстанции препаратов от надежных производителей, четко должен быть определен процент эффективности, материалы должны храниться с соблюдением соответствующих правил. Разведение препаратов и их добавление в среды также должны производиться с соблюдением соответствующих стандартов.

Для традиционных методов, использующих плотные среды, необходимо проводить проверку каждой партии среды с содержанием и без содержания препарата с помощью стандартного штамма H37Rv. Также рекомендуется, чтобы внутрилабораторный

контроль качества включал в себя проверку на комбинации штаммов с известной устойчивостью к двум или трем препаратам, но не МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ штаммы. Поскольку партии сред быстро расходуются, то может оказаться необходимым включать эти референс-штаммы в каждую партию штаммов, подлежащих тестированию на лекарственную чувствительность в рамках выборочного исследования. Более того, в отношении новых партий сред с содержанием или без содержания препарата должны применяться обычные процедуры внутрилабораторного контроля качества, а результаты должны постоянно контролироваться специалистом из курирующей лаборатории (учреждения), который должен удостовериться в том, что все штаммы с сомнительными результатами тестируются повторно.

**Внешняя оценка качества ТЛЧ и роль сети супранациональных референс-лабораторий.** Внешняя оценка качества включает в себя несколько компонентов: профессиональное тестирование, повторное тестирование штаммов и проверку на местах работы лабораторий (во время мониторинговых визитов). Все компоненты выполняются в сотрудничестве с одной из курирующих внешних центральных федеральных лабораторий, действующих при профильных НИИ.

Федеральные референс-лаборатории должны взаимодействовать на регулярной основе с одной или несколькими выделенными супранациональными референс-лабораториями. Сеть супранациональных референс-лабораторий играет решающую роль в укреплении возможностей лабораторий во всем мире, в проведении мероприятий внешней оценки качества, которые обеспечивают достоверность системы национального надзора за лекарственной устойчивостью. СРЛ поддерживают высокий уровень качества своей работы посредством участия в ежегодном профессиональном тестировании в отношении ТЛЧ внутри сети. СРЛ официально вырабатывают единое мнение по чувствительности отобранных штаммов к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и, как это было в 2008 г., к препаратам второго ряда (канамицин, амикацин, капреомицин, офлоксацин). Панели штаммов затем последовательно используются для проведения профессионального тестирования национальных референс-лабораторий (НРЛ), а также любой региональной лаборатории, которая проводит ТЛЧ в рамках эпиднадзора и выборочных исследований лекарственной чувствительности. По

мере необходимости супранациональные референс-лаборатории могут также проводить оценку работы национальных референс-лабораторий на местах, проводить обучение и выполнять функции супервайзера.

Внешняя оценка качества ТЛЧ в федеральных референс-лабораториях требует обмена штаммами *M. tuberculosis* с супранациональной референс-лабораторией в двух направлениях. Аналогично происходит внешняя оценка качества центральных региональных лабораторий посредством обмена штаммами с федеральной референс-лабораторией. Сравниваются результаты ТЛЧ и определяется минимальный процент совпадений для каждой группы препаратов. Для изониазида и рифампицина этот показатель должен быть не менее 95%. Чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов чувствительности рассчитываются для каждого исследуемого препарата.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – Глава 4.6. Микробиологическая диагностика туберкулеза и микобактериозов. – С. 102–128.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких. – 11. – 2011. – С. 58–67.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Модуль 2. Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза

### Тема 2.2. «Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике»\*

*Количество аудиторных часов – 2*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование у слушателей навыка правильной интерпретации индивидуальных результатов ТЛЧ, полученных различными методами.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- методы, используемые для проведения ТЛЧ;
- использование различных видов ТЛЧ в клинической практике.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при самоподготовке по модулю 2 «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза», лекции и семинара по теме 2.1. «Современная микробиологическая диагностика туберкулеза».

#### Вводная часть (10–15 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. В начале семинара рекомендуется напомнить слушателям о возбудителе заболевания и важности микробиологической диагностики на современном этапе.

#### Основная часть (70–75 минут)

Работа проводится в виде «круглого стола». Проводится обсуждение различных методов ТЛЧ, их достоинств и недостатков с использованием демонстрационного материала (*представлена презентация Power Point*). В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

#### Заключение (5 минут)

В заключение ведущий семинара подчеркивает, что в условиях нарастания количества случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза результат ТЛЧ становится основой для назначения адекватного режима химиотерапии каждому больному туберкулезом, при этом результат ТЛЧ должен быть получен быстро и не должен вызывать сомнений в качестве проведенного исследования.

\* Предлагаемый семинар представлен на компакт-диске.

**Краткий информационный материал к семинару модуля 2  
«Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза» темы 2.2.  
«Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике»**

Для ТЛЧ должны использоваться только стандартизованные методы исследования, что позволяет: правильно вести лечение пациентов; интерпретировать и сравнивать данные, полученные из различных источников; проводить оценку уровней лекарственной устойчивости и тенденций, наблюдаемых в разных регионах или странах.

В настоящее время нет единого универсального метода определения лекарственной чувствительности МБТ. Имеются культуральные методы с использованием плотных и жидких питательных сред, с полуавтоматической и автоматической детекцией роста микобактерий, а также молекулярно-генетические экспрессные методы.

Выбор того или иного метода определяется традиционно сложившимися методическими подходами, используемыми в данной стране. Для эффективного управления мониторингом, обеспечения эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью микобактерий и распространением лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя, а также для сопоставления результатов исследований и эффективности лечения в пределах мирового сообщества в масштабах каждой страны рекомендуется использовать только один из имеющихся унифицированных методов, регламентированный внутренними нормативными документами данной страны.

Все имеющиеся методы ТЛЧ МБТ можно условно разделить на 2 категории: методы прямого определения ЛЧ МБТ; методы непрямого ТЛЧ МБТ. При использовании методов прямого определения ЛЧ МБТ мокрота или другие клинические материалы, предварительно обеззараженные и прошедшие гомогенизацию, высеваются непосредственно на среды, содержащие и не содержащие соответствующий препарат. Количество инокулята определяется в зависимости от количества КУМ, определенного при микроскопии мазка. Методы прямого ТЛЧ имеют ряд недостатков:

- для исследования нельзя использовать образцы диагностического материала, имеющие отрицательный результат микроскопии;
- при проведении данного исследования повышается риск контаминации;
- может наблюдаться недостаточный рост культуры, не позволяющий сделать достоверные выводы.

При использовании методов непрямого ТЛЧ МБТ проводится выделение микроорганизмов из клинических образцов при культивировании, а затем на контрольную и содержащую препарат яичную или плотную агаровую среду высевается гомогенная суспензия или культура, выросшая на бульоне.

В литературе описаны три основных классических микробиологических метода непрямого определения ЛЧ МБТ:

1. Метод пропорций, предложенный в 1963 г. Canetti, Rist and Grosset и детализированный в 1985 г. Middlebrook and Cohn.
2. Метод коэффициента устойчивости, разработанный в 1961 г. Mitchison и соавт.
3. Метод абсолютных концентраций на плотных и жидких средах, модифицированный в 1970 г. Meissener.

В России наиболее распространенным и традиционно используемым методом ТЛЧ МБТ является не прямой метод абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна–Йенсена. Остальные методы тестирования ЛЧ МБТ являются альтернативными.

Суть метода абсолютных концентраций заключается в том, что осуществляют дозированный посев тщательно подготовленной микобактериальной суспензии из выросшей культуры МБТ на пробирки с питательной средой Левенштейна–Йенсена, содержащие определенные концентрации противотуберкулезных препаратов и контрольные пробирки без препаратов. Обычно используются несколько концентраций препаратов, устойчивость определяется с помощью минимальной ингибирующей концентрации препарата, которая ингибирует рост всех или почти всех микобактерий, что обычно определяется, как наличие 20 или менее колоний возбудителя.

При использовании данного метода удовлетворительные результаты получаются только тогда, когда: стандартизовано количество инокулята; критическая концентрация препарата была стандартизована по штаммам возбудителя дикого типа.

Непрямой метод абсолютных концентраций характеризуется тем, что:

- позволяет выявить устойчивость возбудителя туберкулеза как к основным, так и к резервным противотуберкулезным препаратам;
- выполняется с использованием чистой культуры клинического изолята микобактерий;
- период ТЛЧ МБТ составляет 3 (4) недели;

— заключение о результатах поступает к лечащему врачу не ранее чем через 2–2,5 месяца после посева диагностического материала.

Для исследования лекарственной чувствительности применяется плотная яичная среда Левенштейна–Йенсена. При использовании метода абсолютных концентраций культура МБТ считается устойчивой, если на питательной среде с определенным препаратом вырастает 20 и более колоний микроорганизмов при обильном росте на контрольной пробирке (без препарата).

Кроме непрямого метода абсолютных концентраций для ТЛЧ МБТ могут быть использованы альтернативные методы: метод пропорций; метод коэффициента устойчивости; методы с использованием автоматизированных и полуавтоматизированных систем: ВАСТЕС 460ТВ; BBL MGIT и ВАСТЕС MGIT 960 (BD); MB/VacT (VacT/Alert 3D); ускоренный биохимический метод с использованием реактива Грисса; прямой метод абсолютных концентраций.

Из классических культуральных методов наиболее известны метод пропорций и метод коэффициента резистентности, которые позволяют установить, какая часть микобактериальной популяции в процентном отношении является устойчивой к данному препарату.

При проведении ТЛЧ методом пропорций культура микобактерий считается устойчивой, если на среде с ПТП первого ряда вырастает более 1% КОЕ по сравнению с количеством КОЕ на контрольной питательной среде (критерий устойчивости). Критерием устойчивости для препаратов второго ряда является 10% содержание устойчивых бактерий в исследуемой популяции.

Метод пропорций более трудозатратный по сравнению с методом абсолютных концентраций. Кроме того, манипуляции с разведением микобактериальной суспензии повышают риск внутрилабораторного инфицирования персонала.

Сущность метода коэффициента резистентности заключается в определении минимальной ингибирующей концентрации (МИК) противотуберкулезных препаратов для клинических штаммов микобактерий и соотношения МИК тех же препаратов для заведомо чувствительного лабораторного штамма микобактерий (как правило, H37Rv). Это самый трудозатратный и дорогостоящий метод, так как требует использования большого количества пробирок с питательной средой, поэтому он применяется в основном для научных исследований.

Существенным недостатком ТЛЧМБТ методом абсолютных концентраций, который в настоящее время используется в большинстве бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений России, являются длительные сроки исследования. Использование жидких сред и автоматизированных систем позволяет заметно сократить сроки проведения ТЛЧ МБТ, однако автоматические анализаторы и расходные материалы к ним являются дорогостоящими и для практических учреждений здравоохранения не всегда доступны.

В ЦНИИТ РАМН был разработан ускоренный метод определения ЛЧ МБТ на плотных питательных средах, который позволяет сократить сроки получения результатов на среде Левенштейна–Йенсена до 8–12 суток за счет использования биохимической реакции, выявляющей ферментативную активность жизнеспособных микобактерий при отсутствии видимого роста культуры. Метод основан на определении нитратредуктазной активности микобактерий туберкулеза с помощью реактива Грисса. При добавлении последнего в пробирку, где имеется рост микобактерий туберкулеза, происходит нитратредуктазная реакция, приводящая к изменению цвета реактива Грисса и питательной среды с конденсатом. Таким образом, использование биохимической реакции с реактивом Грисса позволяет зафиксировать размножение микобактерий туберкулеза при отсутствии видимого роста культуры.

Предлагаемый метод является модификацией традиционного метода абсолютных концентраций и наряду с ним может быть рекомендован к применению во всех бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений России. Ускоренный метод Грисса может использоваться выборочно, в частности для тех случаев, когда врачу необходимо срочно получить ТЛЧ МБТ (например, для больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза). Процент совпадения результатов при использовании традиционного и ускоренного методов ТЛЧ МБТ составляет (по некоторым данным) 96,6%. Частота и спектр лекарственной устойчивости МБТ, определенные традиционным и ускоренным методами, не имеют достоверных различий. Таким образом, ускоренный метод определения ЛЧ МБТ является достаточно точным и не уступает по чувствительности традиционному методу абсолютных концентраций, обеспечивая полноценное определение спектра лекарственной устойчивости. Кроме того, использование предлагаемого ускоренного метода является экономически выгодным, поскольку позволяет сократить стоимость анализа как по сравнению

с традиционным методом абсолютных концентраций, так и, безусловно, с методами, использующими автоматизированные системы.

Использование этого метода ТЛЧ МБТ позволяет приблизительно в 2,5 раза сократить сроки получения результатов. Ускоренный метод прост в выполнении, не требует дополнительных сред и дорогостоящих реактивов, доступен для любой микробиологической лаборатории и сокращает время проведения анализа до 8–12 суток вместо 21–28 суток, как при использовании традиционного метода абсолютных концентраций, что позволяет врачу своевременно назначить рациональный режим химиотерапии. Кроме того, параллельно, предлагаемый метод позволяет провести первичную идентификацию между микобактериями человеческого и бычьего видов и атипичными (нетуберкулезными) микобактериями.

Основным недостатком традиционных культуральных методов ТЛЧ МБТ, таких, как непрямой метод абсолютных концентраций и альтернативные методы (пропорций и коэффициента устойчивости), является их чрезвычайная длительность. Результаты ТЛЧ выросшей культуры МБТ учитываются через 3–4 недели инкубации в термостате, поэтому необходимая коррекция химиотерапии может быть проведена в лучшем случае лишь через 2–2,5 месяца от момента поступления в лабораторию диагностического материала. Для ускорения исследований может быть использован прямой метод абсолютных концентраций. При постановке данного метода производится прямой посев осадка обработанного детергентами диагностического материала одновременно на контрольную питательную среду и среды с соответствующими противотуберкулезными препаратами. Параллельно производится посев материала на стандартные питательные среды (с целью получения культуры для постановки традиционного непрямого метода абсолютных концентраций).

Культура микобактерий считается устойчивой, как при непрямом методе абсолютных концентраций, если на среде с ПТП вырастает 20 и более колоний. Преимущества данного метода заключаются в сокращении времени проведения исследования, расходных материалов (в два раза) и трудозатрат. Однако прямой метод абсолютных концентраций может быть использован только для исследования бактериоскопически положительного материала с массивностью бактериовыделения не менее ++. В этом случае повышается риск контаминации. Кроме того, следует учитывать,

что при этом методе производится недозированный посев, что может затруднить интерпретацию результатов. Поэтому в ряде случаев полученные результаты могут оказаться недостоверными. Метод носит предварительный характер и увеличивает стоимость ТЛЧ в целом.

В настоящее время разработаны высокотехнологичные методы ускоренного определения чувствительности микобактерий к основным противотуберкулезным препаратам. Введение автоматизированных систем для культурального исследования (ВАСТЕС) сократило время на диагностику первичной лекарственной устойчивости до 2–3-х недель.

Изучение молекулярных основ лекарственной устойчивости наряду с появлением новых молекулярно-биологических методов способствовало развитию нескольких новых генотипических методик экспресс-выявления лекарственной устойчивости МБТ, все они основаны на выделении ДНК, амплификации гена и обнаружении мутаций в генах микобактерий, ответственных за чувствительность к определенным препаратам. Эти методики обладают несколькими преимуществами: время ожидания ответа сокращается от нескольких недель до нескольких часов; возможность прямого применения на клинических образцах; снижается биологическая опасность; есть возможность автоматизации. Методы, основанные на полимеразной цепной реакции, менее чувствительны, чем традиционные культуральные методы, но их роль неопределима в быстрой диагностике лекарственной устойчивости к ключевым противотуберкулезным препаратам – изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Чувствительность генотипического тестирования в исследованиях составляет 90–95% от штаммов фенотипически устойчивых к изониазиду и рифампицину.

В Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) разработаны молекулярно-генетические методики «ТБ-Биочип» (для выявления МЛУ МБТ) и «ТБ-Биочип-2» (для выявления МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам). Результат исследования при их использовании известен в течение 24 часов, что позволяет назначать адекватную химиотерапию больным с первичной МЛУ на начальном этапе, до получения данных классического метода абсолютных концентраций. Доказано, что использование ускоренных методов лабораторной диагностики значительно повышает вероятность эффективного лечения больных МЛУ-ТБ и сокращает сроки химиотерапии.

Стриповый метод GenoType MTBDRplus, (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) также позволяет определить мутации в генах, ответственных за устойчивость микобактерий к изониазиду и рифампицину из выделенной культуры или непосредственно из образца мокроты, в которой бактериоскопически обнаружены кислотоустойчивые микобактерии. Устойчивость МБТ к рифампицину по этому методу корректно может быть определена у 97–99% штаммов, фенотипически устойчивых к рифампицину, и у 80–92% – к изониазиду. Экспресс-определение устойчивости к фторхинолонам, амикацину или капреомицину и этамбутолу стало возможно с появлением GenoType MTBDRsl. Чувствительность возбудителя к этим препаратам определяется безошибочно, однако устойчивость – лишь у 70–90% фенотипически устойчивых штаммов.

Одним из молекулярно-генетических методов, позволяющих обнаружить микобактерию туберкулеза в образце мокроты и определить ее лекарственную устойчивость к рифампицину менее чем за 2 часа является GeneXpert, Cepheid, Inc. (Sunnyvale, CA). GeneXpert идентифицирует микобактерии туберкулеза у 98% больных, у которых бактериовыделение определяется как микроскопическими, так и культуральными методами (включая 70% больных, у которых микобактерии могут быть обнаружены только культуральными методами). По данным ряда исследований при сравнении с другими фенотипическими методами определения лекарственной устойчивости GeneXpert; безошибочно определяет резистентность к рифампицину в 98–100% случаев и чувствительность к этому препарату в 98%, что позволяет в кратчайшие сроки диагностировать туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и назначить адекватную химиотерапию.

### Рекомендуемая литература

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под редакцией чл.-корр. РАМН, профессора В.В. Ерохина. – М., 2008. – Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. – С. 119–138.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 11. – С. 58–67.

4. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. – Методическое пособие для врачей № УМО-17-28/248 от 12.07.2011–М., 2011. – С. 52.
5. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp.
6. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, NearPatient Technology. – J Clin Microbiol, 2010. – № 48(1). – P. 229–237.
7. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol, 2007. – № 45(8). – P. 2635–2640.
8. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol, 2007. – № 47(6). – P. 1767–1772.

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка, бумага формата А4.

## **Модуль 3. Противотуберкулезные препараты**

### **Тема 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о фармакодинамике и фармакокинетике противотуберкулезных препаратов, их перекрестной устойчивости.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- классификацию противотуберкулезных препаратов;
- фармакодинамику и фармакокинетiku;
- дозы, способы введения;
- перекрестную устойчивость противотуберкулезных препаратов.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 3, темы 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда».

#### **Вводная часть (30 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить классификацию противотуберкулезных препаратов и привести классификацию, рекомендованную ВОЗ.

#### **Основная часть (140 минут)**

Работа проводится в малых группах в два этапа: сначала слушатели схематично изображают на бумаге механизм действия противотуберкулезных препаратов, затем рисунки смешиваются и вновь раздаются группам, которые должны определить механизм действия какого препарата представлен на схеме.

После обсуждения в группе представитель каждой группы знакомит со схемой. Таким образом проводится обсуждение механизмов действия каждого противотуберкулезного препарата всеми слушателями. В ходе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления, касающиеся фармакодинамики и фармакокинетики противотуберкулезных препаратов.

**Заключение (10 минут)**

Обобщая дискуссию, ведущий семинара подчеркивает особенности фармакодинамики и фармакокинетики противотуберкулезных препаратов.

**Краткий информационный материал к семинару модуля 3 «Противотуберкулезные препараты» темы 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда»**

Согласно классификации, предложенной ВОЗ, противотуберкулезные препараты можно разделить на 5 групп:

**Группа 1: Пероральные препараты первого ряда (Н, R, E, Z).** Следует использовать все препараты первого ряда, к которым у выделенных у больного МБТ сохранена чувствительность. Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда.

Для пациентов, у которых штаммы МБТ демонстрируют *in vitro* чувствительность к высоким дозам изониазида, прием 900 мг изониазида перорально дважды в неделю может обеспечить дозу, превышающую среднюю ингибирующую концентрацию (МИС) для штаммов, устойчивых к традиционным дозам этого препарата. Однако ввиду ограниченных данных по эффективности его применения против этих штаммов МБТ, изониазид в высоких дозах следует рассматривать скорее как усиливающий препарат (Группа 5), а не как препарат первого ряда. Ввиду высокой перекрестной устойчивости с рифампицином (82–94%), практически нет смысла использовать для лечения МЛУ-ТБ такой препарат, как рифабутин. Из препаратов первого ряда чаще всего для лечения МЛУ-ТБ используются пипразинамид и этамбутол. Их следует принимать в максимально допустимых дозах (пипразинамид – 30 мг/кг, этамбутол – 25 мг/кг веса тела).

**Группа 2: Инъекционные препараты (S, Km, Cm, Am).** Аминогликозиды и полипептид обладают бактерицидным действием в отношении МБТ, при этом имеется множество данных, подтверждающих необходимость их применения. Препараты этой группы представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ. Инъекционные препараты назначают в иерархическом порядке, с учетом их эффективности, побочных эффектов и стоимости.

При сохранении чувствительности МБТ к стрептомицину обычно выбирают этот препарат. В случае устойчивости к стрептомицину выбирают канамицин. Если же выделенные у больного МБТ устойчивы как к стрептомицину, так и к канамицину, следует применять капреомицин. Если выделенные у больного МБТ устойчивы к S, Km, Cm, то следует исследовать лекарственную чувствительность к Am. Эмпирический выбор инъекционного препарата должен основываться на сведениях о том, какие препараты пациент принимал ранее, и на данных о распространенных в данной местности вариантах лекарственной устойчивости МБТ.

У пациентов с почечной недостаточностью, потерей слуха следует иметь в виду возможность использования капреомицина. Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже.

При значительном снижении клиренса креатинина дозы инъекционных препаратов должны быть подобраны в соответствии с рекомендациями.

**Группа 3: Фторхинолоны (Ofx, Lfx, Mfx, Gfx).** Фторхинолоны являются единственными пероральными препаратами второго ряда, обладающими бактерицидным действием. Их следует включать в режим лечения больных МЛУ-ТБ всегда, когда это возможно. Препараты фторхинолонового ряда демонстрируют высокую бактерицидную активность против МБТ в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Высокая биодоступность при пероральном приеме, хорошая общая переносимость и относительно низкая стоимость делают фторхинолоны незаменимым препаратом резервного ряда для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ, и также эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину. Моксифлоксацин и гатифлоксацин имеют наибольшую бактерицидную активность и наименьшую МИК. Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных МЛУ-ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития яв-

ляется необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной лекарственной чувствительности МБТ к другим противотуберкулезным препаратам, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении МЛУ-ТБ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т.к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ за 10–14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, т.к. при их применении наступает временное улучшение в состоянии больного, однако распространение туберкулезной инфекции больным при этом продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общей практике, особенно у лиц, подозрительных на туберкулез.

**Группа 4: Другие препараты второго ряда (Eto, Pto, Cs, PAS).** Данные препараты второго ряда уже давно используются при лечении больных МЛУ-ТБ, однако являются в основном бактериостатическими. Переносимость этих препаратов не настолько хороша, как препаратов первого ряда и фторхинолонов. Включение этих препаратов в режимы лечения МЛУ-ТБ должно быть основано на данных о спектре имеющейся лекарственной устойчивости возбудителя и переносимости. Этионамид (протионамид) является наиболее широко доступным из препаратов этой группы, однако в связи с длительным и непрерывным его использованием в лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом лекарственная устойчивость к тиоамидам является самой высокой из препаратов этой группы. Циклосерин — противотуберкулезный препарат, эффективность которого доказана; он вызывает нейropsychические побочные эффекты, которые, хотя и поддаются лечению, тем не менее, требуют тщательного наблюдения. Теризидон содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него. Парааминосалициловая кислота (ПАСК) является действенным бактериостатическим противотуберкулезным средством, но плохо переносится. Сочетанное на-

значение 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.

**Группа 5: Препараты, которые можно использовать для лечения больных с ШЛУ-ТБ для усиления режима (Lzd, Amx, Cfz, Clr).**

Имеются определенные данные о противотуберкулезной активности препаратов Группы 5 *in vitro*, а также в экспериментах на животных, однако объем клинических данных по их использованию в режимах лечения МЛУ-ТБ минимален. Антибиотик класса оксазолидинонов — линезолид, в последнее время зарекомендовал себя как наиболее перспективный в лечении туберкулеза из всех препаратов со слабой противотуберкулезной активностью. При изучении эффективности комплексного лечения 78 больных туберкулезом легких с ШЛУ-возбудителя с применением линезолида и без него, проведенном в ЦНИИТ РАМН, установлено, что введение в режим лечения линезолида существенно повышает частоту и темпы абациллирования мокроты и заживления полостей распада. При применении линезолида прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральным методом, было отмечено у 77,3% через 12 месяцев терапии, а в группе больных, не принимавших линезолид, лишь у 35,3% ( $p < 0,05$ ). При анализе заживления полостей распада через 12 месяцев лечения обнаружено, что при применении линезолида у 40,9% пациентов наблюдалось заживление полостей распада и рассасывание инфильтративных изменений, а без него — у 23,5%, закрытие полостей распада с одной стороны с выраженным рассасыванием инфильтрации у 36,4% и 5,9% соответственно ( $p < 0,05$ ), положительная клиничко-рентгенологическая динамика с уменьшением размеров деструкций у 18,2% и 11,8%, незначительное клиническое улучшение с отсутствием рентгенологической динамики у 4,5% и 58,8% ( $p < 0,05$ ). По данным ретроспективного анализа, проведенного группой специалистов под руководством Дж. Б. Миглиори, при оценке эффективности лечения больных МЛУ-ТБ, в режимы лечения которых был включен линезолид, и больных, получавших режимы без линезолида, было отмечено, что существенной разницы в результатах лечения не было. Однако время, необходимое для конверсии мокроты по методу бактериоскопии и культуральному методу в группе пациентов, не получавших линезолид, в среднем было на 37—40 дней больше. Чувствительность к кларитромицину присутствует

только у 15% выделенных у больных штаммов МБТ. Ввиду низкой вероятности наличия чувствительности к данному препарату, его обычно назначают в последнюю очередь.

О перекрестной устойчивости между некоторыми используемыми для лечения ТБ антибактериальными препаратами уже давно хорошо известно. Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду канамицину с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к амикацину. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами канамицином и стрептомицином обычно низкая. Кроме того, выделенные у больных штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом – капреомицину.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. Глава 9. Лечение туберкулеза. – М.: Медицина, 1996. – С. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – Глава 10. – С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21. – С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Приложение 1, 2. – С. 159–182. (эл. версия)
5. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A Противотуберкулезные препараты.
6. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. – Antimicrob Agents Chemother, 2003;47:416–7. (эл. версия)
7. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant Tuberculosis. – Am J Respir Crit Care Med, 2009. – № 180. – P. 288–289. (эл. версия)
8. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in a

- 318murine model. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1189–91. (эл. версия)
9. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. Tuberculosis*. – *N Engl J Med*. – 2003. – № 349 (20). – P. 1977–1978. (эл. версия)
  10. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. *ERJ Express*, 2009. (эл. версия)
  11. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
  12. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219. (эл. версия)
  13. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4, фломастеры.

## **Модуль 3. Противотуберкулезные препараты**

### **Тема 3.2. «Побочные реакции на противотуберкулезные препараты»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о побочных действиях, дозах, противопоказаниях и лекарственных взаимодействиях противотуберкулезных препаратов.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- побочные действия противотуберкулезных препаратов;
- противопоказания;
- лекарственное взаимодействие.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, самоподготовки и семинарского занятия по модулю 3, темы 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда», а также самоподготовки по теме 3.2. «Побочные действия противотуберкулезных препаратов».

#### **Вводная часть (10–20 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии.

#### **Основная часть (140–160 минут)**

Семинар проводится в виде «круглого стола». Обсуждаются основные побочные действия, дозы, противопоказания и лекарственные взаимодействия противотуберкулезных препаратов.

#### **Заключение (10–20 минут)**

Обобщая дискуссию, ведущий семинара подчеркивает важность полученных знаний в проведении химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом.

#### **Краткий информационный материал к семинарам модуля 3 «Противотуберкулезные препараты» темы 3.2. «Побочные реакции на противотуберкулезные препараты»**

Краткая информация о противотуберкулезных препаратах:

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Изониазид	Обладает бактерицидным действием. Гидразид изоникотиновой кислоты. Ингибирует синтез миколовых кислот, наиболее эффективно действует на МБТ в процессе деления. Метаболизируется в печени.	<p><b>Часто встречающиеся:</b> гепатит (у 10–20% больных отмечают повышение трансаминаз; прекращение приема Н показано при развитии клинической симптоматики гепатита; риск развития гепатита увеличивается при потреблении алкоголя); периферическая нейропатия (дозозависимая; риск увеличивается при истощении, алкоголизме, диабете, одновременном приеме аминогликозидов или тиамидов).</p> <p><b>Менее распространенные:</b> лихорадка, желудочно-кишечные расстройства, гинекомастия, сыпь (2%).</p> <p><b>Редкие:</b> агранулоцитоз, анемия, энцефалопатия, эозинофилия, аллергические реакции, нарушения памяти, ретробульбарный неврит, аутоиммунные реакции, психозы, судорожные припадки, тромбоцитопения, васкулит.</p> <p><b>Лекарственные взаимодействия:</b> повышает концентрацию фениитоина.</p>
Рифампицин	Обладает бактерицидным действием, является продуктом <i>Streptomyces spp.</i> Подавляет белковый синтез путем блокады транскрипции и синтеза РНК. Метаболизируется в печени.	<p><b>Часто встречающиеся:</b> окрашивание выделений организма в оранжевый цвет, преходящее повышение трансаминаз.</p> <p><b>Менее распространенные:</b> желудочно-кишечные расстройства (1,5%), гепатит.</p> <p><b>Редкие:</b> холестатическая желтуха, сонливость, усталость, повышение температуры (0,5%), гинекомастия, головные боли, зуд, сыпь (0,8%), почечная недостаточность, тромбоцитопения (особенно при одновременном приеме этамбутола), крапивница.</p> <p><b>Лекарственные взаимодействия:</b> снижает эффективность пероральных противозачаточных средств, снижает концентрацию ингибиторов протеазы, снижает эффективность препаратов, метаболизм которых осуществляется через ферментную систему Р450 (кортикостероидов, дапсона, диазепама, дигитоксина, флуконазола, галоперидола, метадона, пероральных препаратов гипогликемического действия, фениитоина, хинидина, теофиллина, варфарина).</p>

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Пиразинамид	Обладает бактерицидными свойствами. Производное никотинамида. Механизм действия неизвестен. Эффективен в кислой среде (казеозные массы, внутриклеточно расположенные МБТ). Метаболизируется в печени, выводится с мочой.	<b>Часто встречающиеся:</b> артропатия, гепатотоксичность, гиперурикемия. <b>Менее распространенные:</b> желудочно-кишечные расстройства, ухудшение течения сахарного диабета, сыпь. <b>Редкие:</b> дизурия, лихорадка, аллергические реакции, общее недомогание. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> нет данных.
Этамбутол	Обладает бактериостатическим действием при приеме в средних дозах (15 мг/кг). Подавляет липидный обмен и метаболизм клеточных стенок. Выводится с мочой.	<b>Менее распространенные:</b> боль в суставах, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, общее недомогание. <b>Редкие:</b> дезориентация, головокружение, повышение температуры (0,3%), галлюцинации, периферическая нейропатия, плеврит, сыпь (0,5%), ретробульбарный неврит (0,8%, дозозависимый и обратимый, риск развития которого повышается на фоне почечной недостаточности). <b>Лекарственные взаимодействия:</b> нет данных.
Аминогликозиды: Амикацин Канамицин Стрептомицин	Обладают бактерицидным действием. Подавляют белковый синтез путем нарушения функций рибосом. Менее эффективны в кислой среде и в отношении внутриклеточно расположенных МБТ. Выводятся с мочой. S обладает наиболее низкой нефротоксичностью. АМК характеризуется более высокой микобактерицидной активностью <i>in vitro</i> по сравнению с другими аминогликозидами.	<b>Часто встречающиеся:</b> болезненность в месте инъекции. <b>Менее распространенные:</b> ототоксичность (потеря слуха в зависимости от суммарной дозы и пиковых концентраций, повышенный риск при почечной недостаточности, может носить необратимый характер), лицевая парестезия, нефротоксичность (в зависимости от суммарно дозы и пиковых концентраций, увеличивает риск развития почечной недостаточности, иногда необратимой), периферическая нейропатия, сыпь, вестибулярная токсичность (тошнота, рвота, головокружение). <b>Редкие:</b> анафилаксия, гемолитическая анемия, нейромышечная блокада, панцилопения. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> усиление ототоксичности при приеме некоторых диуретиков. <b>Перекрестная резистентность:</b> между стрептомицином и канамицином, а также стрептомицином и капреомицином – низкая. Между канамицином и амикацином – высокая (89–100%), т.к. связана с одной и той же мутацией. Штаммы с устойчивостью к канамицину могут быть устойчивы и к капреомицину.

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Капреомицин	Обладает бактерицидным действием. Полипептид, выделенный из <i>Streptomyces capreolus</i> . Выводится с мочой.	<p><b>Часто встречающиеся:</b> болезненность в месте инъекции.</p> <p><b>Менее распространенные:</b> ототоксичность и нефротоксичность (в зависимости от суммарной дозы и пиковых концентраций, повышенный риск при почечной недостаточности).</p> <p><b>Редкие:</b> нарушения электролитного баланса, эозинофилия, аллергические реакции, нейромышечная блокада.</p> <p><b>Лекарственные взаимодействия:</b> повышенный риск нейромышечной блокады при анестезии эфиром.</p> <p><b>Перекрестная резистентность:</b> Штаммы, устойчивые к капреомицину, чаще устойчивы к канамицину.</p>
Фторхинолоны: Офлоксацин Левифлоксацин Спарфлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин	Обладают бактерицидными свойствами. Являются ингибиторами ДНК-гиразы. Администрация по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США не рекомендованы к применению в период беременности, т.к. исследования на животных показали связь с артропатиями. Выводятся с мочой. Левифлоксацин более активен, поэтому может являться препаратом выбора.	<p><b>Менее распространенные:</b> диарея, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, бессонница, повышенная чувствительность кожи к свету (8% при применении Sfx), сыпь, вагинит.</p> <p><b>Редкие:</b> артралгия, интерстициальный нефрит, учащенное сердцебиение, психозы, судорожные припадки, повышение трансаминаз (действие на ЦНС наблюдается почти исключительно у больных пожилого возраста). Поскольку с Sfx связывают аритмии и неожиданные смерти вследствие сердечной недостаточности, во многих странах его перестали применять; его использования следует избегать.</p> <p><b>Лекарственные взаимодействия:</b> Ofx увеличивают период полураспада теофиллина с увеличением риска токсического действия.</p> <p>CaSO<sub>4</sub> или FeSO<sub>4</sub> и антациды с Al, Mg могут препятствовать абсорбции фторхинолонов в ЖКТ. Изменяются (повышаются или понижаются) концентрации фенитоина. Усиливается гипогликемический эффект глибурида. Имеются данные о повышении концентраций кумадина при применении Ofx. Пробенцид увеличивает концентрации Ofx. Применение Sfx противопоказано у больных, принимающих любые препараты, увеличивающие интервал QT.</p> <p><b>Перекрестная резистентность:</b> высокая. При устойчивости к офлоксацину можно использовать левифлоксацин 1,0 или моксифлоксацин.</p>

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Тиамиды: Этионамид Протионамид	Могут обладать бактериостатическим либо бактерицидным действием в зависимости от концентрации, получаемой в очаге поражения и от чувствительности МБТ. Производные изоникотиновой кислоты. Метаболизируются в печени, выводятся почками	<b>Часто встречающиеся:</b> желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, потеря аппетита), металлический привкус во рту, гипотиреоз (особенно в комбинации с ПАСК). <b>Менее распространенные:</b> артралгии, дерматит, гинекомастия, гепатит, импотенция, периферическая нейропатия, повышенная чувствительность кожи к свету. <b>Редкие:</b> ретробульбарный неврит, психозы, судорожные припадки (риск воздействия на ЦНС повышается при одновременном приеме этанола, H, Cs и других препаратов, действующих на центральную нервную систему). <b>Лекарственные взаимодействия:</b> способствуют переходящему увеличению концентрации H. <b>Перекрестная резистентность:</b> с изониазидом (у 86% штаммов МБТ, у которых устойчивость к изониазиду вызвана мутациями <i>inhA</i> ).
Циклосерин	Аналог аланина. Действует бактериостатически, нарушая синтез клеточной стенки (вытесняет протеогликаны). Выводится почками	<b>Часто встречающиеся:</b> неврологические и психиатрические отклонения, включая головные боли, раздражительность, тремор. <b>Менее распространенные:</b> аллергические реакции, психозы, периферическая нейропатия, судорожные припадки (повышенный риск воздействия на ЦНС при одновременном приеме этанола, H, Cs и других препаратов, действующих на центральную нервную систему). Неврологические побочные действия могут быть ослаблены при одновременном приеме пиридоксина. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> взаимодействует с фениитоином.
Парааминосалициловая кислота	Обладает бактериостатическим действием. Метаболизируется в печени, выводится почками.	<b>Часто встречающиеся:</b> расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), аллергические реакции (5–10%), гипотиреоз (особенно в комбинации с этионамидом). <b>Менее распространенные:</b> гепатит, нарушения электролитного обмена. <b>Редкие:</b> Иммунопатологические реакции, например, «волчаночный синдром». <b>Лекарственные взаимодействия:</b> пониженное ацелирование H, пониженная абсорбция R в негранулированной форме, снижение усвояемости витамина B <sub>12</sub> .

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Рифабутин	Обладают бактерицидным действием. Производные рифампицина.	Схожие или менее выраженные побочные действия, как у R, включая снижение эффективности препаратов, метаболизирующихся с помощью цитохрома P450. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> Rb в меньшей степени влияет на уровни протеазных ингибиторов по сравнению с R. Rb снижает уровни ингибиторов протеаз. Протеазные ингибиторы повышают концентрации Rb. <b>Перекрестная резистентность:</b> с рифампицином высокая – 82–94%.
Тиацетазон	Обладает слабым бактерицидным действием. Ингибирует синтез миколовых кислот.	<b>Часто встречающиеся:</b> желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), аллергические реакции. <b>Редкие:</b> кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, повышенный риск у ВИЧ-инфицированных больных), желтуха, обратимая супрессия костного мозга. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> может усиливать ототоксичность аминокликозидов.
Линезолид	Антибиотик класса оксазолидинонов, <i>In vitro</i> и в опытах на животных демонстрирует активность в отношении микобактерий туберкулеза, включая штаммы с МЛУ, взаимодействует с бактериальными рибосомами (нарушает процесс трансляции при синтезе белка).	Побочные реакции при длительном приеме линезолида изучены недостаточно, однако известно, что при приеме в течение в среднем 32 недель у 85 пациентов с МЛУ-туберкулезом побочные реакции возникали после 60 дней приема препарата, в среднем на 69 день. 23 из 52 (44,2%) эпизодов побочных реакций были представлены анемией, в 2 эпизодах – гемолитической; 7 из 52 (13,5%) – тромбоцитопенией; 4 из 52 (7,7%) – тошнотой и рвотой; 3 из 52 (5,7%) – полинейропатией. <b>Лекарственное взаимодействие:</b> усиливает прессорное действие псевдоэфедрина гидрохлорида и фенилпропаноламина гидрохлорида.
Амоксициллин/клавулановая кислота	Доказан бактерицидный эффект <i>in vitro</i> . Бета-лактамовый антибиотик, ингибитор Бета-лактамаз.	<b>Часто встречающиеся:</b> желудочно-кишечные расстройства. <b>Менее распространенные:</b> аллергические реакции. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> нет данных.

Противотуберкулезный препарат	Описание	Побочные реакции, лекарственные взаимодействия, перекрестная резистентность
Кларитромицин	Доказано действие на бактерии комплекса <i>M. avium</i> и бактерицидное действие <i>in vitro</i> в отношении чувствительных штаммов <i>M. tuberculosis</i> . Полусинтетическое производное эритромицина.	Характеризуется хорошей переносимостью. <b>Нечасто встречающиеся побочные действия:</b> желудочно-кишечные расстройства (боли в животе, диарея, металлический привкус во рту). <b>Редкие:</b> ототоксичность. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> увеличивает концентрацию в крови теофиллина и карбамазепина. Одновременное применение терфенадина противопоказано.
Клофазимин	Обладает бактериостатическим действием. Производное иминофеназина (ярко-красной окраски). Ингибирует транскрипцию посредством связывания гуанина в микобактериальной ДНК.	<b>Часто встречающиеся:</b> изменения цвета кожи и радужной оболочки глаз, расстройства ЖКТ. <b>Менее распространенные:</b> повышение чувствительности кожи к свету, нарушения всасывания в ЖКТ, тяжелые расстройства кишечника из-за отложения кристаллов препарата. <b>Лекарственные взаимодействия:</b> нет данных.

### Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)			
	до 33 кг	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	5–10 мг/кг	300 – 450 мг	600 мг	600 мг
Рифампицин	10 мг/кг	450–600 мг	600 мг	600 мг
Рифабутин	5 мг/кг	150 мг	300 мг	300 мг
Пиразинамид	30–40 мг/кг	1000–1750 мг	1750–2000 мг	2000–2500 мг
Этамбутол	25 мг/кг	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Стрептомицин	15–20 мг/кг	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	15–20 мг/кг	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	15–20 мг/кг	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Офлоксацин	800 мг	800 мг	800 мг	800 мг
Левифлоксацин	750 мг	750 мг	750 мг	750–1000 мг
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид, этионамид	15–20 мг/кг	500–мг	750 мг	750–1000 мг
Капреомицин	15–20 мг/кг	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	15–20 мг/кг	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Теризидон	15–20 мг/кг	600 мг	600 мг	900 мг
ПАСК	1500 мг/кг	8 г	8 г	8 г
Линезолид	10–15 мг/кг	600 мг	600–1200 мг	1200 мг
Амоксициллина клавуланат	15 мг/кг считая на амоксицил- лин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Кларитромицин	15 мг/кг	750 мг	1000 мг	1000 мг
Имепенем/ циластатин	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов
Клофазимин	100–300 мг	100–300 мг	100–300 мг	100–300 мг

**Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. Глава 9. Лечение туберкулеза. – М.: Медицина, 1996. – С. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – Глава 10 – С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21 – С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Приложение 1, 2. – С. 159–182. (эл. версия)
5. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A Противотуберкулезные препараты.
6. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. – *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:416–7. (эл. версия)
7. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant Tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. – № 180. – P. 288–289. (эл. версия)
8. Synamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a 318murine model. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1189–91. (эл. версия)
9. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. Tuberculosis*. – *N Engl J Med*. – 2003. – № 349 (20). – P. 1977–1978. (эл. версия)
10. Migliori G.B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. *ERJ Express*, 2009. (эл. версия)
11. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
12. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219. (эл. версия)

13. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

**Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование у слушателей алгоритма составления режимов химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- роль химиотерапии в комплексном лечении туберкулеза;
- режимы химиотерапии при различных вариантах лекарственной устойчивости возбудителя;
- алгоритм формирования режимов химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-возбудителя.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов».

#### Вводная часть (5–10 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить понятия «химиотерапия», «режим химиотерапии», а также основные принципы химиотерапии.

#### Основная часть (50–60 минут)

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Чем руководствоваться при назначении режима?
2. Какой режим назначить впервые выявленному больному до получения данных ТЛЧ в условиях высокого уровня МЛУ в стране?
3. Как поступать в случаях абациллярного ТБ и отсутствии данных ТЛЧ?
4. Какой режим назначить при повторных курсах терапии?
5. Как сформировать режим терапии при известной ЛУ МБТ?
6. Какой режим назначать больному при высоком риске МЛУ-ТБ?

7. Какой режим назначить больному при известной ЛУ к рифампицину, но отсутствии данных ТЛЧ к др. препаратам?
8. В чем особенности химиотерапии больных туберкулезом с ШЛУ-возбудителя?

В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

#### **Заключение (30–40 минут)**

В заключение ведущий семинара подчеркивает, что эффективность лечения больных туберкулезом зависит от соблюдения принципов химиотерапии и соблюдения алгоритма составления режима химиотерапии и демонстрирует клинический случай неправильного назначения химиотерапии (*пример случая представлен в презентации PowerPoint*).

#### **Краткий информационный материал к семинару модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»**

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект).

Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки после установления и верификации диагноза. Проводится в 2 фазы: интенсивной терапии и фазы продолжения лечения.

Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим **определяется в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала больного, или данными анамнеза при отсутствии данных ТЛЧ.**

При обнаружении лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий по методам, сертифицированным в Российской Федерации (культуральные методы на твердых и жидких средах, молекулярно-генетические и др.), необходима своевременная коррекция химиотерапии (раздел III).

## Режимы химиотерапии

Вид ЛУ	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственная чувствительность МБТ	2–3* H R** Z E	4*** H R** 4*** H R** E 12**** H R** 12**** H R** E
Устойчивость к H (E, S)	2–3* Km /Am R Z Fq [E]	6–9 ***R Z Fq[E]
Нет данных, БК(-)	2–3* H R** Z E	4*** H R** E
МЛУ	6***** Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx]	12–18***** Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
ШЛУ	6–12***** Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E] [Amx Imp Clr H]	12–18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [E][Lzd Amx Imp Clr H]

### Примечания

\* Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в месяцах при туберкулезе органов дыхания или любой другой локализации у взрослых больных – 2–3 месяца или более до конверсии мазка мокроты и получения результата ТЛЧ.

\*\* При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией с назначением в схеме антиретровирусного лечения ингибиторов протеаз R заменяется на Rb.

\*\*\* Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезе легких – не менее 4-х месяцев.

\*\*\*\* Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе до 12 месяцев.

\*\*\*\*\* Длительность интенсивной фазы 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения 12 месяцев и более для пациентов, повторно получающих лечение по III режиму.

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – ПАСК, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин.

Возможные варианты режимов и включения в них отдельных препаратов указаны после знака « / ». В квадратных скобках приведены режимы и препараты, назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобактерий.

**Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза** назначают больным туберкулезом органов дыхания **с бактериовыделением любым методом** (бактериоскопия, посев на жидкие или

твердые среды, молекулярно-генетические исследование) и большим туберкулезом внелегочных локализаций:

- всем больным с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину (по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии).
- впервые выявленным больным до получения данных ТЛЧ возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ;
- больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе он исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее чем на 3 месяца.

Интенсивную фазу химиотерапии (ИФЛ) продолжают не менее 2 месяцев. За этот срок больной должен принять 60 суточных доз комбинации из 4 основных препаратов. Рекомендуется не допускать перерывы в лечении, однако в редких случаях пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз. При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии.

ИФЛ может быть продлена свыше 60 доз:

1. на 1 месяц (до 90 доз), в том числе до получения результатов ТЛЧ – при отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики;
2. на 2 месяца (до 120 доз) – при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации.

При получении данных о лекарственной устойчивости возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии проводится коррекция химиотерапии.

При подтвержденной данными ТЛЧ чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в фазе продолжения (ФПЛ) назначают 2 основных препарата – изониазид и рифампцин

При распространенных формах туберкулеза любой локализации в ФПЛ назначают 3 основных препарата – изониазид, рифампцин и этамбутол – с той же продолжительностью фазы. При про-

тивопоказаниях к назначению этамбутола он заменяется на пиразинамид.

При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения необходимо повторить ТЛЧ молекулярно-генетическим методом и по его результатам принять решение о режиме терапии.

В редких случаях при невозможности проведения ускоренных ТЛЧ по решению ВК больной может быть переведен на режим МЛУ в случае выполнения следующих условий:

- принято не менее 90 доз всех препаратов, составляющих режим ИФЛ;
- лечение проводилось под строгим контролем;
- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием препаратов и др.;
- обеспечена приверженность больного к лечению.

При получении результата ТЛЧ проводится коррекция в зависимости от спектра ЛУ:

- при ЛУ к изониазиду – начинается новый курс по II режиму химиотерапии;
- при ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину – начинается новый курс по режиму химиотерапии МЛУ-туберкулеза;
- при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно – начинается режим химиотерапии ШЛУ-туберкулеза.

**Режим химиотерапии полирезистентного туберкулеза** назначают всем больным с лекарственной устойчивостью МБТ по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии.

При устойчивости к изониазиду назначают режим из 5-ти препаратов: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин)/или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет не менее 9 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

При устойчивости к изониазиду и этамбутолу назначают 4 препарата: рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, аминогликозид

(канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца ИФЛ).

При выявлении лекарственной устойчивости к канамицину и/или амикацину назначают капреомицин. Пиразинамид включается в этот режим химиотерапии на протяжении всего курса лечения.

**Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза** назначают больным органов дыхания **без бактериовыделения** и высокого риска МЛУ:

- впервые выявленным больным, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ;
- больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

**Режим химиотерапии МЛУ-туберкулеза** назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину. Кроме того, по решению ВК IV режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ больным туберкулёзом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ МБТ:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом в случае выполнения следующих условий:
  - принято не менее 90 доз;
  - лечение проводилось под строгим контролем;

- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.;
- обеспечена приверженность больного к лечению.

До начала лечения ТЛЧ как минимум на чувствительность к рифампицину должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическими методами диагностики.

При установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину, но отсутствии данных ТЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают следующую комбинацию препаратов: Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto – капреомицин, левофлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, протионамид или этионамид, которая при получении результатов ТЛЧ корректируется.

В ИФЛ режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида, левофлоксацина, пипразинамида.

По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими или методами посева на жидких средах, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам первого ряда канамицину, офлоксацину, проводится коррекция:

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;
- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;
- при сохранении чувствительности к этамбутолу, его вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения (таблица 2);
- пипразинамид, применяют на протяжении всего курса лечения;
- циклосерин, ПАСК включаются в режим химиотерапии вне зависимости от данных ТЛЧ.

В ФПЛ назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина и пипразинамида.

При отсутствии результатов ТЛЧ назначается стандартный режим – 6 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto + 12–18 Lfx Z PAS Cs/Trd (Pto/Eto). При тяжелом течении туберкулеза в схему лечения могут быть добавлены препараты группы 5.

**Алгоритм составления IV режима химиотерапии  
по результатам ТЛЧ \***

Последовательность включения препаратов в режим	Противотуберкулезные препараты	Комментарии
Группа № 1. Аминогликозиды и полипептид	Канамицин, амикацин, капреомицин	Назначить один из препаратов. Капреомицин назначить при устойчивости к канамицину/ или амикацину или при отсутствии данных ТЛЧ на канамицин/ или амикацин.
Группа № 2. Фторхинолоны	Левифлоксацин, моксифлоксацин	Назначить один из фторхинолонов в максимальной дозировке Предпочтение должно быть отдано левифлоксацину и/или моксифлоксацину. Моксифлоксацин назначить при ЛУ МБТ к офлоксацину.
Группа № 3. Препараты основного ряда	Этамбутол, пиразинамид	Этамбутол назначить при сохранении к нему чувствительности МБТ. Пиразинамид назначить на протяжении всего курса лечения.
Группа № 4. Бактериостатические препараты резервного ряда	ПАСК циклосерин /или теризидон этионамид / или протионамид	Предпочтение должно быть отдано циклосерину/или теризидону и ПАСК Этионамид/или протионамид применять с учетом переносимости и лекарственной устойчивости.
Группа № 5. Антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью	Линезолид, амоксициллина клавуланат, имепенем/циластатин, кларитромицин	Предпочтение должно быть отдано антибиотику класса оксазолидинонов (линезолиду).

\*Приведенный алгоритм учитывает высокий уровень лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам основного ряда у больных туберкулезом с МЛУ-возбудителя в РФ, что отличает его от алгоритма, рекомендуемого ВОЗ.

Длительность ИФЛ должна составлять 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность ФПЛ – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18–24 месяца.

В случае туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к изониазиду по результатам как минимум двух разных методов ТЛЧ, один из которых – бактериологический метод с применением промышленно изготовленных жидких сред/наборов реагентов, в режим химиотерапии включается изониазид взамен одного или двух препаратов группы № 4, а продолжительность курса химиотерапии может быть сокращена до 15 месяцев.

**Режим химиотерапии ШЛУ-туберкулеза** назначают всем больным туберкулезом с установленной ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно.

Режим лечения больного ШЛУ-ТБ в ИФЛ включает 5 групп препаратов:

- аминогликозид или полипептид (канамицин, капреомицин или амикацин). При наличии устойчивости к препаратам из группы аминогликозидов, препаратом выбора является капреомицин. При сохраненной чувствительности к аминогликозидам оправдано использование амикацина или канамицина;
- препарат из группы фторхинолонов последнего поколения (моксифлоксацин);
- пероральные противотуберкулезные препараты основного ряда с сохраненной чувствительностью. Пиразинамид используется на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости; При сохранении лекарственной чувствительности к этамбутолу он применяется на протяжении всего курса лечения;
- бактериостатические противотуберкулезные препараты резервного ряда (этионамид/протионамид, циклосерин, ПАСК). Циклосерин/или теризидон и ПАСК используются на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости;
- линезолид, амоксициллин-клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, изониазид в высоких дозах. Предпочтение должно быть отдано антибиотику класса оксазолидинонов (линезолиду).

Режим лечения в ИФЛ больного ШЛУ-ТБ включает минимум 6 препаратов с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда. Схема лечения ШЛУ-ТБ: капреомицин, моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин, линезолид, кларитромицин или амоксициллин / клавуланат.

В ФПЛ применяют минимум 4 противотуберкулезных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда: моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин/или теризидон, линезолид.

Длительность ИФЛ при ШЛУ-ТБ – 6 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах. Общая длительность лечения больных ШЛУ-ТБ не менее 24 месяцев.

Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения. Суточная доза в стационаре принимается в один, два или три приема, а амбулаторных условиях – в один прием. Больные, получающие ПТП дробно в стационаре, по меньшей мере за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, 179 с.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO. 2011, 33 pp.
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. – С. 69–92. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка, бумага формата А4.

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование навыка составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- принципы составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, семинара, практического занятия и самоподготовки по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов», самоподготовки по теме 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов», а также при изучении модуля 3 «Диагностика МЛУ-туберкулеза».

#### **Вводная часть (30 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется обсудить принципы составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Повторение материала о видах молекулярно-генетических методов исследования и их преимуществах – на усмотрение преподавателя.

#### **Основная часть (110–120 минут)**

Работа проводится в малых группах и начинается с выбора предложенных клинических задач по отработке навыка составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Затем ведущий предлагает группе рассмотреть предложенную клиническую задачу и ответить на поставленные вопросы.

Далее проводится обсуждение клинических задач всеми слушателями. В ходе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

## Заключительная часть (10–20 минут)

Рекомендуется акцентировать внимание слушателей на преимуществах молекулярно-генетических методов.

### Краткий информационный материал к семинару модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.2. «Химиотерапия на основе молекулярно-генетических методов»

Перед началом лечения у каждого больного туберкулезом патологический материал двукратно исследуется на МБТ молекулярно-генетическим и культуральным методом на жидких и/или твердых средах с определением лекарственной чувствительности возбудителя.

При использовании молекулярно-генетических методов диагностики лекарственной чувствительности МБТ коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

1. Первоначально на основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.
2. В последующем на основании результата ТЛЧ на жидких и/или твердых средах к препаратам основного и резервного ряда. При двукратном подтверждении ЛУ к изониазиду и рифампицину молекулярно-генетическим методом на предыдущем этапе исследования лекарственной чувствительности методами посева к этим препаратам не проводятся.
3. При расхождении данных различных ТЛЧ для принятия клинических решений учитываются результаты выявления лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

Таблица 1

#### Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к рифампицину молекулярно-генетическим методом GeneXpert

Результаты анализа генов <i>groV</i>	Чувствительность МБТ к R	Режим химиотерапии	Изменение/коррекция режима химиотерапии
мутации в гене <i>groV</i> не выявлены	чувствительны к R	I режим	При выявлении ЛУ МБТ культуральным или др. методом назначается режим химиотерапии согласно данным ТЛЧ
мутации в гене <i>groV</i> выявлены	устойчивы к R	IV режим	Коррекция режима IV по результатам данных ТЛЧ к др. ПТП 1 и 2 ряда. При определении чувствительности к R другими методами режим химиотерапии не изменяется

Таблица 2

**Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к изониазиду, рифампицину и офлоксацину методом «ТБ-Биочип»**

Результаты анализа генов <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i> <i>rpoB</i> , <i>gyrA</i> МБТ на тест-системе «ТБ-Биочип (МДР)»	Чувствительность МБТ к H, R, Ofx*	Режим химиотерапии	
		Режим химиотерапии	Изменение/коррекция режима химиотерапии
мутации в генах <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i> , <i>rpoB</i> , <i>gyrA</i> <b>не выявлены</b>	чувствительны к H, R и Ofx*	I режим	При выявлении ЛУ МБТ культуральным или др. методом назначается режим химиотерапии согласно данным ТЛЧ
мутации в гене <i>katG</i> и/или <i>inhA</i> и <i>ahpC</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>rpoB</i> <b>не выявлены</b> мутации в гене <i>gyrA</i> <b>не выявлены</b>	устойчивы к H  чувствительны к R  чувствительны к Ofx*	II режим 3*** R Z E Fq Km(Cm)/ 6*** R Z E Fq	При устойчивости к этамбутолу он исключается из режима, а длительность ФПЛ увеличивается на 3 месяца При определении чувствительности к H/ R другими методами режим химиотерапии не изменяется При определении МЛУ назначается IV режим химиотерапии
мутации в гене <i>katG</i> и/или <i>inhA</i> и <i>ahpC</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>rpoB</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>gyrA</i> <b>не выявлены</b>	устойчивы к H  устойчивы к R  чувствительны к Ofx*	IV режим	Коррекция режима IV по результатам данных ТЛЧ к др. ПТП 1 и 2 ряда При определении чувствительности к H/ R другими методами режим химиотерапии не изменяется
мутации в гене <i>katG</i> и/или <i>inhA</i> и <i>ahpC</i> <b>не выявлены</b> мутации в гене <i>rpoB</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>gyrA</i> <b>не выявлены</b>	чувствительны к H  устойчивы к R  чувствительны к Ofx*	IV режим	Коррекция режима IV по результатам данных ТЛЧ к др. ПТП 1 и 2 ряда При определении чувствительности к R/ R другими методами режим химиотерапии не изменяется
мутации в гене <i>katG</i> и/или <i>inhA</i> и <i>ahpC</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>rpoB</i> <b>выявлены</b> мутации в гене <i>gyrA</i> <b>выявлены</b>	устойчивы к H  устойчивы к R  устойчивы к Ofx*	V режим: 6–12*** Cm Mfx** Z PAS Cs/Trd Lzd + [Amx/Clv Imp/Cln Clr ]/ 12–18*** Mfx** ZPAS Cs/Trd + [Lzd Amx/Clv Imp/Cln Clr]	V режим: Коррекция режима V по результатам данных ТЛЧ к др. ПТП 1 и 2 ряда При определении чувствительности к H/ R другими методами режим химиотерапии не изменяется

Ofx\* – офлоксацин,  
Mfx\*\* – моксифлоксацин,  
\*\*\* – продолжительность фаз в месяцах

Таблица 3

**Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к изониазиду, рифампицину и офлоксацину, этамбутолу и аминогликозиду/полипептиду с использованием молекулярно-генетических методов GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl**

Результаты анализа генов <i>groB</i> , <i>inhA</i> , <i>katG</i> , <i>gyrA</i>	Чувствительность МБТ к H, R, Ofx	Режим химиотерапии			
		Мутаций в <i>embB</i> и <i>rrs</i> не выявлено	Мутации в <i>embB</i> – устойчивость к E	Мутации в <i>rrs</i> – устойчивость Am/Cm	Мутации в <i>embB</i> + <i>rrs</i> – устойчивость E+Am/Cm
Мутаций нет	Чувствительность	2–3HRZE/4HR[E]	2–3HRZE/4HR	2–3HRZE/4HR	2–3HRZE/4HR
Мутации в <i>inhA</i> и/или <i>katG</i>	Устойчивость к H	2–3Km/AmRZLfxE/6RZLfxE	2–3Km/AmRZLfx/9RZLfx	2–3CmRZLfxE/6RZLfxE	2–3CmRZLfx/9RZLfx
Мутации в <i>groB</i> + <i>inhA</i> и/или <i>katG</i>	Устойчивость к HR	6Cm/AmLfxZECs/TrdPAS/12–18LfxZECs/TrdPAS	6Cm/AmLfxZCs/TrdPASpto/12–18LfxZCs/TrdPASpto	6CmLfxZECs/TrdPAS/12–18LfxZECs/TrdPAS	6CmLfxZCs/TrdPASpto/12–18LfxZCs/TrdPASpto
Мутации в <i>groB</i>	(H)R	Те же режимы, что при МЛУ			
Мутации в <i>groB</i> + <i>inhA</i> и/или <i>katG</i> + <i>gyrA</i>	Устойчивость к HROfx	6Am/K MfxZECs/TrdPASLzd/12–18MfxZECs/TrdPAS[Lzd]	6/Am/K MfxZCs/TrdPASptoLzd/12–18MfxZCs/TrdPASpto[Lzd]	6CmMfxZECs/TrdPASLzd/12–18MfxZECs/TrdPAS[Lzd]	6CmMfxZ Cs/TrdPASptoLzd/12–18MfxZCs/TrdPASpto[Lzd]

**Сокращения:**

H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Mfx – моксифлоксацин, Cs – клавулоновая кислота, Imp – имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин.

При получении результатов ТЛЧ по методу ВАСТЕС проводится коррекция:

- при устойчивости к офлоксацину и чувствительности к левофлоксацину назначается левофлоксацин в дозе 1,0 или моксифлоксацин в дозе 0,4;
- при устойчивости к офлоксацину и левофлоксацину – назначается моксифлоксацин в дозе 0,4;
- при устойчивости к офлоксацину и отсутствии данных ТЛЧ на левофлоксацин – назначается моксифлоксацин в дозе 0,4;
- при устойчивости к офлоксацину и моксифлоксацину и чувствительности к левофлоксацину – назначается левофлоксацин в дозе 1,0;
- при устойчивости к протионамиду он исключается из режима химиотерапии.

## Примеры клинических задач

### Задача № 1

Больной Р., 32 г., житель города N. Впервые получал лечение по поводу очагового туберкулеза верхней доли правого легкого без бактериовыделения в МЛС в 2002 г., принимал препараты основного ряда, исход – лечение завершено.

После освобождения в мае 2005 г. обратился к фтизиатру по месту жительства с жалобами: снижение массы тела, недомогание, слабость, кашель со светлой мокротой, боли в грудной клетке при глубоком вдохе.

При аускультации в лёгких дыхание жесткое, выслушиваются единичные влажные хрипы слева. Сердечные тоны приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС = PS = 68 ударов в минуту, АД = 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Рост – 178 см, вес – 65 кг.

При рентгенологическом обследовании в S1+2 слева субплеврально отмечается крупный фокус с полостью деструкции. В окружающей легочной ткани на фоне интерстициальной инфильтрации множество полиморфных разнокалиберных очагов с нечеткими контурами, в S1+2 справа мелкие очаги высокой интенсивности с четкими контурами.

В мокроте методом простой микроскопии найдены КУМ(+), методом ПЦР обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Анализ мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2»: в образце преобладают МБТ, устойчивые к рифампицину и изониазиду.

Больной был направлен в стационар 22.05.2005 для лечения.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Через два месяца лечения отмечается клиническое улучшение состояния больного, МБТ отр. простой микроскопией. Получен результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 20.05.2005: выявлена устойчивость МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, чувствительность сохранена к амикацину, капреомицину, протионамиду, офлоксацину.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

**Д и а г н о з:** Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), МЛУ (H, R).

Режим химиотерапии МЛУ-ТБ на основании результата анализа мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2» – 6 Cm1,0 Lfx0,75 Z1,5 E1,2 Cs0,75 PAS8,0 /Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 20.05.2005 – 6 Am1,0 Lfx 0,75 Z 1,5 Cs0,75 PAS 8,0 Pto 0,75 / 12–18 Lfx 0,75 Z 1,5 Cs0,75 PAS 8,0 Pto 0,75.

**Задача № 2**

Больной З., 1983 г.р., считает себя больным с 2007 г., когда повысилась температура тела до 40°С, больной был госпитализирован в стационар общего профиля, где были выявлены изменения в легких, расцененные как пневмония, назначено лечение антибиотиками широкого спектра действия без эффекта, заподозрен туберкулез, больной переведен в ПТД. В противотуберкулезном диспансере был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого и назначено лечение по I режиму химиотерапии. Больной получал противотуберкулезные препараты в течение 3-х месяцев с положительной динамикой, но лечение прервал на 4 месяца. В августе 2008 г. – обострение специфического процесса. Получал лечение изониазидом, рифампицином, пиперазидом, этамбутолом, офлоксацином, канамицином, протионамидом, циклосерином в различных комбинациях с временным эффектом в течение 2-х лет. В октябре 2009 г. была выявлена устойчивость МБТ к стрептомицину, изониазиду и рифампицину, продолжено лечение с отменой этих препаратов. В апреле 2010 г. появился левосторонний спонтанный пневмоторакс, проводилось дренирование плевральной полости.

На момент осмотра 04.05.2010 предъявляет жалобы на утомляемость, слабость, повышение температуры тела до 38,0°С, одышку при физической нагрузке, снижение массы тела. При аускультации в лёгких дыхание с жестким оттенком, выслушиваются разнокалиберные хрипы. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ритм правильный, АД = 100/60 мм рт. ст., ЧСС = 82/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Вес – 73 кг.

При рентгенологическом обследовании – верхние отделы обоих легких замещены на множество крупных и гигантских по-

лостей с тонкими и фиброзными стенками с явлениями перикавитарной инфильтрации, очагами отсева средней и низкой плотности в средних и нижних отделах обоих легких. Корни легких уплотнены слева, несколько расширены.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии найдены КУМ(++), методом ПЦР обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Анализ мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2»: в образце преобладают МБТ устойчивые к рифампицину и изониазиду, чувствительные к офлоксацину.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Через месяц от начала химиотерапии получен результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС: выявлена устойчивость МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, офлоксацину, чувствительность к канамицину, капреомицину, циклосерину, ПАСК.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

**Диагноз:** Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). МЛУ МБТ.

Режим химиотерапии МЛУ-ТБ на основании результата анализа мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2» – 6 Cm1,0 Lfx1,0 Z2,0 E1,6 Cs0,75 PAS8,0.

Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 20.05.2005 – 6 Am1,0 Mfx0,4 Z2,0 Cs0,75 PAS 8,0 Lzd 1,2 / 12–18 Mfx 0,4 Z 2,0 Cs0,75 PAS 8,0 Lzd 1,2.

**Задача № 3**

Больная Ч., 1987 г.р. Изменения в легких выявлены при прохождении профосмотра при устройстве на работу в декабре 2010 г. Больная дообследована в региональном противотуберкулезном диспансере, в мокроте микроскопически выявлены КУМ(+). С 24.01.2011 получала химиотерапию по 1 режиму: изониазид 0,3, рифампицин 0,6, этамбутол 1,2, пиразинамид 1,5. В анализе мокроты методом биочипов от 17.01.2011 выявлена устойчивость к изониазиду, рифампицину и офлоксацину. Из анамнеза известно, что отец болел туберкулезом, умер от цирроза печени.

На момент осмотра 31.01.2011 предъявляет жалобы на сухой кашель. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Грудная клетка обычной формы. При пальпации безболезненна. В легких

дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД = 130/90 мм рт. ст., PS = 76 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечает пастозность ног в голеностопных суставах. Физиологические отправления в норме. Рост – 178 см, вес – 63 кг.

На КТ от 28.01.2011 группа фокусов размером около 1–1,5 см в диаметре, средней плотности, с относительно нечеткими контурами на фоне лимфангита. Реакция прилежащей плевры.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС MGIT 960 от 10.02.2011: выявлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, пипразинамиду, офлоксацину, левофлоксацину, чувствительность к канамицину, капреомицину, этионамиду, циклосерину, ПАСК.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

**Диагноз:** Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ(+). МЛУ МБТ.

Режим химиотерапии МЛУ-ТБ с устойчивостью к офлоксацину (предШЛУ) на основании результата анализа мокроты методом гибридации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2» – 6 Cm1,0 Mfx0,4 Z1,5 E1,2 Cs0,75 PAS8,0 Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 20.05.2005 – 6 Am1,0 Mfx0,4 Z1,5 Cs0,75 PAS 8,0 Pto 0,75 Lzd 0,6 / 12-18 Mfx0,4 Z1,5 Cs0,75 Pto 0,75 PAS 8,0[Lzd 0,6].

**Задача № 4**

Больная А., 1989 г.р. Туберкулёз лёгких выявлен в декабре 2005 г., лечилась по месту жительства без эффекта. С марта 2006 г. получала лечение протионамидом – 0,75, циклосерином – 0,5, ПАСК – 12,0, пипразинамидом – 1,5, амикацином – 1,0, т.к. у больной контакт с больной МЛУ матерью и братом. В сентябре 2007 г. отмечает появление одышки, повышение температуры до 40°C. На УЗИ плевральной полости справа до 2000 мл жидкости. Госпитализирована в хирургическое отделение, где 27.09.2007 была выполнена операция: ВТС частичная плеврэктомия, биопсия плевры справа. На момент осмотра 21.10.2009 предъявляет жалобы на слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 38°C,

одышку при физической нагрузке, боли в правой половине грудной клетки. При аускультации лёгких дыхание с жестким оттенком, справа ослабленное, хрипы не выслушиваются, ЧД 16/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД = 120/70 мм рт. ст., ЧСС = 106 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления без особенностей. Рост – 172 см, вес – 58 кг.

Рентгенография органов грудной клетки от 26.10.2009: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции определяются инфильтративные изменения по всем полям правого легкого, наиболее выражены над диафрагмой. В правом гемитораксе также определяется множество полиморфных очагов. Синус справа не визуализируется. Слева свежих очагов и инфильтрации не выявлено. Синус свободный. Сердце, аорта без особенностей.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии найдены КУМ(+), методом ПЦР обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Анализ мокроты методами GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl: в образце преобладают МБТ устойчивые к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и полипептиду, чувствительные к фторхинолону.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 09.11.2009: лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, стрептомицину, пиперазину, рифампицину, этамбутолу, канамицину, амикацину, циклосерину, этионамиду.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

**Диагноз:** Инфильтративный туберкулез правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. Экссудативный плеврит справа, МБТ(+). МЛУ МБТ.

Режим химиотерапии МЛУ-ТБ с устойчивостью к аминогликозидам и полипептиду (предШЛУ) на основании результата анализа мокроты методами GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl – 6 Сm1,0 Lfx0,75 Z1,5 Cs0,75 PAS8,0 Pto0,75.

Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от

09.11.2009 – 6 Cm1,0 Lfx0,75 Z1,5 Cs0,75 PAS 8,0 Lzd 0,6 / 12-18 Lfx0,75 Z1,5 Cs0,75 PAS 8,0 Lzd 0,6.

### **Задача № 5**

Большая П., 1979 г.р. Изменения в легких выявлены в декабре 2010 г. при очередной диспансеризации. Последняя флюорография – 2 года назад без изменений. Для обследования и лечения направлена в противотуберкулезный диспансер по месту жительства.

На момент осмотра 08.12.2010 жалоб не предъявляла. При аускультации лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, ритм правильный, АД = 125/80 мм рт. ст, ЧСС = 82/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Рост – 165 см, вес – 57 кг.

Рентгенологическое исследование орг. грудной клетки от 16.12.10: В S1,2,3,6 правого легкого на фоне лимфангита и множества полиморфных очагов и фокусов имеются бронхоэктазы в правой верхушке с толстыми инфильтрированными стенками. В S6 справа инфильтрация средней плотности большого размера 10x18см, без деструкции.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии от 15.12.2010 найдены КУМ(++), методом ПЦР обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Анализ мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2»: в образце преобладают МБТ устойчивые к изониазиду, чувствительные к рифампицину и офлоксацину.

Консультация окулиста – неврит зрительного нерва.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 09.12.2010: выявлена устойчивость МБТ к изониазиду и стрептомицину.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

Диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). Полирезистентность МБТ.

Режим химиотерапии при устойчивости к изониазиду и противопоказании к этамбутолу на основании результата анализа мокроты методом гибридизации на биочипах «ТБ-Биочип-1,2» – 2-3Km/AmRZLfx/9RZLfx.

Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 09.12.2010 не требуется.

#### **Задача № 6**

Больной В., 25 лет. Туберкулезом болен с 2009 г., со слов больного лечился 6 месяцев по 1 режиму нерегулярно. Данные о лекарственной чувствительности и исход лечения неизвестны. С сентября 2010 года по поводу рецидива назначено лечение по 2Б режиму (HRZEAmPtoOfx).

На момент осмотра 26.01.2011 предъявляет жалобы на кашель с мокротой, повышение температуры тела до 37,8°C, слабость, ночную потливость. При аускультации лёгких жесткое дыхание, единичные влажные хрипы. Сердечные тоны ритмичные, ритм правильный, АД = 100/60 мм рт. ст., ЧСС = 75/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Рост – 180 см, вес – 64 кг.

Рентгенологическое исследование орг. грудной клетки от 26.01.2011. В среднем отделе слева определяется крупная толсто-стенная каверна. В окружающей легочной ткани и в верхней доле справа на фоне деформированного легочного рисунка множество полиморфных разнокалиберных очагов, уплотнение перибронхиальных и периваскулярных структур. Левый корень фиброзно изменен. Синусы свободны.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии найдены КУМ(++), методом ПЦР обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Анализ мокроты методами GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl: в образце преобладают МБТ устойчивые к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и полипептиду, фторхинолону.

**Ваш предполагаемый диагноз. Определите вид лекарственной устойчивости МБТ. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.**

Результат исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 29.01.2011: лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, стрептомицину, пипразинамиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину, офлоксацину, этионамиду.

**Проведите коррекцию ранее назначенного режима.**

**Ответ:**

**Диагноз:** Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ(+). ШЛУ МБТ.

Режим химиотерапии ШЛУ-ТБ с устойчивостью на основании результата анализа мокроты методами GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl – 6Сm1,0 Mfx0,4 Z1,5 Cs0,75 PAS8,0 Pto0,75 Lzd0,6.

Коррекция режима химиотерапии после получения результата исследования мокроты на жидких средах методом ВАСТЕС от 29.01.2011– 6Сm1,0 Mfx0,4 Z1,5 Cs0,75 PAS8,0 Lzd0,6 /12–18 Mfx0,4 Z1,5 Cs0,75 PAS8,0 Lzd0,6.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, 179 с.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO. 2011, 33 pp.
4. Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-Биочип». – Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006 – № 8. – С. 17–23. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 4.3. «Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о хирургическом лечении больных туберкулезом и химиотерапии в пред- и послеоперационный период.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- роль хирургических методов в лечении больных туберкулезом;
- виды хирургических вмешательств;
- цели хирургического лечения, показания и противопоказания;
- особенности химиотерапии в пред- и послеоперационный период.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, семинара, практического занятия и самоподготовки по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов», семинара и самоподготовки по теме 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов», самоподготовки по теме 4.3. «Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания, химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах».

#### **Вводная часть (20 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется указать на важность хирургического лечения в комплексном лечении больных МЛУ-туберкулезом, перечислить виды хирургических вмешательств.

#### **Основная часть (140 минут)**

Работа проводится в виде «круглого стола». Ведущий предлагает обсудить показания и противопоказания к хирургическому лечению при различных клинических формах туберкулеза органов дыхания и осложнениях, принципы пред- и послеоперационной химиотерапии туберкулеза.

#### **Заключительная часть (20 минут)**

Рекомендуется посвятить ответам на вопросы.

## Краткий информационный материал к семинару модуля 4

### «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.3.

#### «Химиотерапия в пред- и послеоперационный период»

В 1996 году академик РАМН, профессор А.Г. Хоменко писал: «Рост заболеваемости туберкулезом, частота остро прогрессирующих форм с лекарственной устойчивостью, рост показателей смертности требует пересмотра сложившихся в последние годы стратегии в борьбе с туберкулезом, более активного применения мероприятий, направленных на уменьшение резервуара туберкулезной инфекции, в том числе и хирургических методов лечения».

Это высказывание в настоящее время не утратило своей актуальности, так как по данным статистики прослеживается неуклонный рост заболеваемости и смертности от туберкулеза.

Антибактериальная терапия с использованием патогенетических методов позволяет добиться излечения 60–80% больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Однако среди больных с хроническим, прогрессирующим и осложненным течением туберкулезного процесса, выделяющих лекарственно-резистентные формы микобактерий туберкулеза, а также сопутствующими заболеваниями, в том числе хроническим алкоголизмом и наркоманией эффективность комплексной противотуберкулезной терапии значительно ниже. В результате у 20–35% этого контингента больных возникают необратимые изменения, когда лечение туберкулеза становится малоперспективным без применения хирургических методов.

Современный уровень легочной хирургии, анестезиологии и терапии позволяет расширить показания к оперативному лечению, а также повысить эффективность хирургической помощи больным хроническими, в том числе распространенными, прогрессирующими и осложненными формами туберкулеза органов дыхания.

Кроме этого, за последнее десятилетие прослеживается повышение удельного веса (20–40%) лекарственно-устойчивого туберкулеза среди впервые выявленных больных. Это создает предпосылки для усиления хирургической активности у данного контингента.

Необходимо учитывать, что оперативное лечение является лишь этапом комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания и не может быть самостоятельным способом лечения. До и после операции обязательно должна применяться противотуберкулезная терапия. Только своевременное выполнение хирургического этапа при сохранении у больного компенсаторных и функ-

циональных возможностей организма приводит к клиническому эффекту.

Противопоказания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких в большинстве случаев обусловлены большой распространенностью процесса и тяжелыми нарушениями функции дыхания, кровообращения, печени и почек. Когда вопрос решается об операбельности больного и противопоказаниях к операции, следует иметь в виду, что у многих больных после удаления основного очага инфекции и очага интоксикации функциональные показатели улучшаются и даже нормализуются.

Противопоказаниями к операции являются:

- двусторонний поликаверноз;
- дыхательная недостаточность;
- ИБС в стадии декомпенсации;
- почечная недостаточность;
- гемофилия, лейкоз.

Общими показаниями для направления больного туберкулезом легких к хирургу являются следующие формы и особенности процесса:

1. Необратимые морфологические изменения, вызванные туберкулезным процессом в легких, бронхах, плевре, лимфатических узлах – казеозные фокусы, конгломераты казеозных очагов, каверны.
2. Наличие каверны или крупных казеозных образований у больных с широкой лекарственной устойчивостью и при непереносимости антибактериальных препаратов.
3. Хроническая туберкулезная эмпиема.
4. Развитие осложнений основного туберкулезного процесса (кровохарканье, эмпиема, в том числе с бронхиальным свищем, аспергиллез, стенозы бронхов, осложненные нагноением).
5. Трудности дифференциальной диагностики или сочетание туберкулеза и рака легкого.
6. Туберкулез у больных с пороками развития легких.

Операцию целесообразно проводить в фазе ремиссии, которую определяют по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным. При этом следует учитывать, что слишком длительная подготовка больного к операции может осложниться усилением лекарственной устойчивости МБТ и очередной вспышкой туберкулезного процесса.

Резекции легких за последние 30–35 лет являются одним из основных методов оперативных вмешательств, которые ликвиди-

руют основной очаг инфекции, возможность прогрессирования и рецидива болезни. Теоретическим основанием этого вида операций явились «Причинно-следственная теория», созданная профессором Л.К. Богущем, сущность которой состоит в том, что с момента образования каверны в легком последняя становится основным источником инфекции и прогрессирования, и ликвидация каверны является главным в излечении туберкулеза, даже при лекарственной устойчивости возбудителя. При туберкулезе эти операции начали планомерно применяться с 40-ых годов прошлого века, после введения в практику стрептомицина и изониазида. Первую успешную пневмонэктомию при туберкулезе произвел Л.К. Богущ в 1947 г.

Несмотря на то, что принципиально новых методов хирургического лечения туберкулеза легких с 50-х гг. предложено не было (М.И. Перельман, 1998), в хирургической тактике и используемых технологиях произошли значительные изменения. За последние годы в новых условиях накоплен значительный опыт в определении показаний к различным видам как резекционных, так и других видов хирургических вмешательств в зависимости от формы, распространенности и фазы туберкулезного процесса. Применяются следующие операции:

- резекции лёгких;
- торакопластика;
- экстраплевральный пневмолиз, кавернотомия, каверномиопластика;
- экстраплевральная пломбировка;
- видеоторакоскопическая плевробиопсия, плеврэктомию, лечебный пневмоторакс с применением ведиоторакоскопического разрушения сращений;
- торакостомия;
- плеврэктомию с декортикацией лёгкого;
- операции на бронхах (окклюзия, реампутация культи);
- лазерное удаление (выпаривание) туберкулезных очагов.

Для каждой из этих операций определены конкретные показания и своя «ниша» применения, зачастую методики комбинируются друг с другом, что в конечном результате позволяет устранить каверны или казеозный фокус.

Объем предстоящей резекции определяет протяженность основного поражения и включает следующие операции:

- краевые, клиновидные, сегментарные и прецизионные операции выполняются при специфическом поражении легких в пре-

делах 1–2 сегментов, часть операций в современных условиях может выполняться с использованием видеоторакоскопических (малотравматичных) методик и лазерной техники;

- лобэктомии выполняются у больных с более обширным распространением туберкулезного процесса в пределах доли. Эти операции должны выполняться типично анатомически и предпочтительно при кавернозных формах поражения.
- пневмон-, плевропневмонэктомии часто выполняются по жизненным показаниям как для удаления крупного очага интоксикации, так и для спасения противоположного легкого от метастазирования лекарственно-устойчивого туберкулеза. Как правило, у этой категории больных преобладают необратимые поражения легких, и функция одного легкого полностью утрачена.

После оперативного удаления основного очага инфекции единичные или множественные специфические изменения на стороне операции и в противоположном легком при дальнейшей антибактериальной терапии в послеоперационном периоде подвергаются рассасыванию, уплотнению или кальцинации примерно у 30% больных, и не являются абсолютным противопоказанием к оперативному вмешательству. Тем не менее, при наличии в противоположном легком очаговой диссеминации специфического характера или ограниченной каверны возможно проведения этапного хирургического лечения, вплоть до операции на единственном легком. При этом необходимо учитывать общее состояние больного, клиническое течение заболевания, данные функционального обследования и т.д. Опыт показывает, что такая тактика оправдана.

Резекции легких и пневмонэктомия, как правило, выполняются в плановом порядке после полной или относительной клинической, рентгенологической и лабораторной стабилизации специфического легочного процесса. Показание к плановой резекции легкого и выбор времени для операции у впервые выявленных больных в условиях адекватной химиотерапии определяются индивидуально. Обычно лечение продолжают до тех пор, пока химиотерапия обеспечивает положительную динамику процесса. Прекращение положительной динамики является основанием для оперативного вмешательства. Однако нередко оперативные вмешательства должны выполняться по неотложным показаниям: при легочном кровотечении, рецидивирующем кровохарканье, напряженном спонтанном пневмотораксе. Кроме того, у ряда больных при невозможности достижения стабилизации туберкулезного

процесса с помощью интенсивной антибактериальной и патогенетической терапии резекции легких и пневмонэктомии показаны при неуклонном прогрессировании легочного процесса, особенно при развитии казеозной пневмонии.

Показаниями к сегментарной резекции легких являются следующие формы туберкулеза:

1. Единичные или множественные казеозные очаги, располагающиеся в пределах одного—двух сегментов легкого.
2. Туберкулемы с распадом или без распада.
3. Каверны, локализующиеся в пределах 1—2 сегментов доли легкого.
4. Прецизионную резекцию выполняют посредством разделения легочной ткани электрокоагулятором или лучом АИГ неодимового лазера.

Показанием для лобэктомии является локализация деструктивного или казеозного процесса в пределах одной доли легкого. Однако лобэктомии можно выполнять у больных очаговым поражением других отделов. Основанием такого подхода является автономность крово-, лимфообращения и бронхов долей легкого, благодаря чему оставляемые туберкулезные очаги оказываются вне зоны резекции:

1. Множественные туберкулемы с распадом или без распада.
2. Большие, гигантские каверны (разрушенная доля).
3. Наличие каверны в сочетании с туберкулемой или крупными казеозными очагами.
4. Наличие каверны в сочетании с фиброзной трансформацией паренхимы.
5. Кавернозно-цирротический туберкулез в пределах доли легкого (торпидно-текущие лобиты).
6. Цирроз и вторичные метатуберкулезные изменения в пределах одной доли легкого.
7. Рубцовый стеноз долевого бронха.

При наличии диссеминации вне зоны операции необходимо учитывать тот фактор, что остающиеся сливные очаги являются неблагоприятным фоном для дальнейшего консервативного лечения. В то же время рассеянные, даже многочисленные очаги представляют меньшую опасность рецидива туберкулеза и при адекватной химиотерапии подвергаются рассасыванию, уплотнению.

Комбинированные резекции легких выполняются при следующих формах туберкулезного процесса и его анатомо-топографической локализации:

1. Множественные туберкулемы, расположенные в разных долях легкого.
2. Каверны, локализующиеся в разных долях легкого; Одной из таких частых локализаций является поражение верхней доли и 6 сегмента.
3. Каверна в одной доле (чаще в верхней) и наличие крупноочаговых изменений сливного характера в других долях того же легкого.

Пневмонэктомия — при одностороннем стабильном течении туберкулеза эффективна более чем у 90% оперированных больных, показана при распространенных, деструктивных формах туберкулеза и наличии вторичных необратимых изменений в легочной паренхиме. Основные показания для пневмонэктомии следующие:

1. Поликаверноз, кавернозно-цирротический процесс одного легкого (разрушенное легкое туберкулезной этиологии).
2. Фиброзно-кавернозный туберкулез с локализацией каверн в различных долях легкого с односторонней обширной очаговой диссеминацией.
3. Фиброзно-кавернозный туберкулез в сочетании с множественными крупными туберкулемами в других долях того же легкого.;
4. Большие или гигантские каверны с обширной очаговой диссеминацией и вторичными фиброзно-склеротическими изменениями в других долях того же легкого.
5. Казеозная пневмония с прогрессирующим клиническим течением на фоне комплексной антибактериальной терапии.
6. Рубцовый стеноз главного бронха туберкулезной этиологии с вторичными необратимыми изменениями в паренхиме легкого.
7. Сочетание деструктивного, чаще фиброзно-кавернозного туберкулеза с хронической эмпиемой плевры и бронхиальным свищем. В этих случаях, как правило, выполняются плевропневмонэктомии в одномоментном или этапном варианте.

После пульмонэктомии функциональные результаты обычно удовлетворительные. Неудовлетворительные функциональные результаты после пневмонэктомии связаны с резким смещением сердца и магистральных сосудов («синдром смещения») органов средостения в сторону удаленного легкого.

Значительное ухудшение клинической структуры туберкулеза за счет роста прогрессирующих двусторонних лекарственно-резистентных форм туберкулеза легких требует выполнения различных видов резекции с применением достижений новых технологий. В

зависимости от распространенности процесса и функционального состояния легких применяются следующие виды операций.

- Больным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с тотальным поражением одного легкого и наличием каверны в пределах доли в другом легком проводятся операции, состоящие из следующих этапов:
  - а) 1 этап — установка в бронхе бронхоблокатора, дренирующего каверны;
  - б) 2 этап — через 4–5 месяцев выполнение пневмонэктомии и удаление бронхоблокатора.
- Больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в фазе обсеменения с локализацией каверны в верхней доле и верхушечном сегменте нижней доли, при наличии низких функциональных показателей в другом легком, выполняется комбинированная резекция с лазерной деструкцией с высокоэнергетическим лазером туберкулезных очагов в оставшихся отделах оперированного легкого.
- Больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в фазе обсеменения с локализацией каверны в верхней доле с дыхательной недостаточностью 2–3 степени предпочтительны коллапсохирургические операции — экстраплевральный пневмолиз и установка силиконового протеза.
- Больным фиброзно-кавернозным туберкулезом единственного легкого после пневмонэктомии, успешно применяется трехэтапные операции:
  - 1) экстраплевральный пневмолиз;
  - 2) лазерная кавернотомия, обработка стенки каверны и дренирующего бронха;
  - 3) каверномиопластика.

Приведенные операции и результаты лечения позволяют считать, что в условиях современных эпидемиологических особенностей и клинического течения туберкулеза легких хирургические методы с применением новых технологий улучшают эффективность комплексного лечения больных «тяжелыми формами» этого распространенного заболевания.

Торакопластика: операция заключается в резекции ребер на стороне пораженного легкого. Первая успешная торакопластика выполнена в Германии П. Фридрихом в 1909 г. Она заключалась в полном одномоментном удалении 8 ребер (со II по IX) вместе с надкостницей, межреберными мышцами и была очень травматичной и опасной. С течением времени методика была модифицирована и усовершенствована в Германии Ф. Зауэрбрухом. В середине про-

шлого века в России Н.Г. Стойко и Л.К. Богуш предложили менее травматичные варианты торакопластики. Операции первичной торакопластики сохранили свое значение и показаны при изолированных или множественных кавернах верхних долей с обширной диссеминацией и низкими дыхательными резервами. При наличии ограниченных, а также послеоперационных эмпием, в том числе с бронхиальными свищами показаны операции торакомиопластики.

В последнее время применяются менее травматичные операции – экстраплевральная пломбировка с применением силиконового протеза. Помещение пломбы между грудной стенкой (внутригрудной фасцией) и отслоенной париетальной плеврой вызывает коллапс (ателектаз) пораженной части легкого. Для пломбировки используют силиконовый мешок с гелем соответствующего объема, который может принимать нужную форму и не вызывает патологической реакции тканей. Больные переносят такую операцию легче, чем торакопластику.

Торакостомия – этот метод заключается в резекции отрезков 2–3 ребер с вскрытием полости эмпиемы и подшиванием краев кожи к глубоким слоям раны. В грудной стенке образуется «окно». Оно позволяет проводить открытое лечение эмпиемы плевры путем промывания и тампонады полости эмпиемы с бронхоплевраторакальным свищом.

Плеврэктомия – удаление плеврального мешка по поводу панцирного плеврита и эмпиемы. Показаниями к плеврэктомии являются:

- а) панцирный плеврит;
- б) туберкулезная эмпиема плевры;
- в) осумкованная эмпиема.

Вскрытие каверны – кавернотомия может выполняться как самостоятельная операция, так и как подготовительный этап к удалению наиболее пораженного легкого. Показанием к кавернотомии является:

- а) изолированная каверна при распространенных поражениях легких;
- б) сохранение каверны под торакопластикой;
- в) рецидив кавернозного туберкулеза после экономной резекции.

Операция экстраплеврального пневмолиза (ЭПП) в современном варианте выполняется как этап подготовки, является практически безопасной и весьма перспективной при распространенном деструктивном туберкулезе легких. В структуре хирургических операций у больных с распространенным и осложненным туберкуле-

зом легких различные варианты операций местного воздействия на каверну и эмпиему могут составлять 30%.

Операции на главных бронхах (резекция, реампутация, окклюзия) применяются при стенозах и свищах как при основном процессе, так и после перенесенных ранее операций. Операции могут выполняться в разных вариантах доступов: трансплеврально, трансторакально, трансмедиастенально, контрлатерально, транс- и парастернально в зависимости от топографо-анатомических структур. Необходимо еще раз подчеркнуть, что хирургическое вмешательство рассматривается как один из этапов комплексного лечения, основу которого составляет полихимиотерапия, проводимая по современным схемам. Поэтому больным следует разъяснять, что оперативное лечение отнюдь не заканчивает лечебную программу, что прием туберкулостатиков следует продолжить до года, а затем еще в течение 2 лет принимать весной и осенью по 2 препарата не менее 2–2,5 месяцев на курс по назначению фтизиатра и под его контролем.

В связи с тем, что хирургические методы являются одним из разделов в программе комплексного лечения больных туберкулезом, необходима общая стратегия и тактика для всех звеньев противотуберкулезной сети. Прежде всего это касается показаний к хирургическому лечению в зависимости от формы туберкулезного процесса и сроков лечения во фтизиатрических стационарах.

Показания к хирургическому лечению:

1. Туберкулема, конгломератные очаги легкого крупного или среднего размера (2–4 см и более), независимо от наличия распада и бацилловыделения, туберкулема малых размеров, когда даже без признаков распада и бактериовыделения заболевание препятствует работе по специальности (например, педагоги); конгломератные туберкулемы любого размера. Лица с перечисленными здесь признаками направляются на консультацию хирурга непосредственно после выявления заболевания. В случаях выраженной перифокальной инфильтрации проводится химиотерапия с повторной консультацией хирурга не позднее 2–4 месяцев от начала лечения. При ранней операции обязательно последующее долечивание туберкулостатиками при сохранении чувствительности 3–6 месяцев, а при МЛУ-туберкулезе – 12 месяцев.

2. Кавернозный туберкулез – консультация фтизиохирurga через 4–6 месяцев от начала химиотерапии, если сохраняется бактериовыделение и прекратилась положительная рентгенологиче-

ская динамика, а также по социальным показаниям для раннего оперативного вмешательства. Несмотря на отсутствие выраженных фиброзных изменений в её капсуле и в окружающей лёгочной ткани, выделение в мокроте лекарственно-резистентных микобактерий и плохую переносимость химиопрепаратов консультацию хирурга можно сократить до 3-х месяцев.

3. Фиброзно-кавернозный туберкулёз является результатом прогрессирования лёгочного туберкулёза и сопровождается развитием выраженного фиброза в её стенке — консультация фтизиохирурга необходима после 4—6-месячной терапии с противотуберкулёзными препаратами. Характер и время выполнения хирургического вмешательства определяется с учетом клинических особенностей заболевания, лекарственной устойчивости, переносимостью препаратов, а также социальных показаний. Как при кавернозном туберкулезе, оптимальным временем для хирургического лечения является шестой месяц интенсивной химиотерапии, когда происходит интенсивное рассасывание инфильтративных явлений и очаговых диссеминаций.

4. Казеозная пневмония развивается у больных с выраженным иммунодефицитом и падением резистентности легких к туберкулезу. А субстратом этой формы туберкулеза является казеоз, который не подвергается рассасыванию и отграничению. Согласно последним воззрениям, казеозная пневмония является скорее хирургическим заболеванием, нежели терапевтическим. В связи с этим, консультация фтизиохирурга необходима в ближайшее время после поступления больного в стационар. Энергичная химиотерапия в условиях хирургического стационара рассматривается как предоперационная подготовка с целью добиться снижения уровня интоксикации и относительной стабилизации туберкулезного процесса. В случае неуклонного прогрессирования процесса, несмотря на адекватную химиотерапию, хирургическое вмешательство производится по жизненным показаниям с последующим долечиванием туберкулоstaticами в условиях стационара.

5. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов является показанием к хирургическому лечению при осложнении бронхиальным свищом, рубцовым стенозом бронха, сдавлением бронха.

6. При различных формах туберкулеза органов дыхания, осложненных кровохарканьем или легочным кровотечением,

спонтанным пневмотораксом, эмпиемой требуется неотложная консультация фтизиохирурга с переводом больного в хирургический стационар.

7. При хронических плевритах (с давностью заболевания свыше 2–4 месяцев), когда лечение неэффективно, показана операция плеврэктомии или плеврэктомии с резекцией легкого. Эффективность таких операций составляет 92–95%.

8. На современном этапе развития хирургии активно развиваются методы диагностики и хирургического лечения с использованием видеоторакоскопической техники. Эти методы показаны при всех видах впервые возникших плевритов, спонтанных пневмотораксов, пневмоплевритов и субкортикально расположенных очаговых образований легких.

9. Односторонний деструктивный распространенный туберкулез, определяющий показания для одномоментного удаления одного легкого, в последние годы встречается реже. При этом пневмонэктомия как радикальная операция может быть выполнена примерно у 70% больных. В остальных случаях удаление легкого является заключительным этапом комплексного лечения больных двусторонним осложненным прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких. Первый этап хирургического лечения в сложных ситуациях предполагает местное лечение осложненной эмпиемы (дренаж, торакастомия), местное лечение каверны «здорового» легкого, предварительную окклюзию элементов корня полностью пораженного легкого. Местное лечение каверны (пункция, дренирование) включает более 10 технологических приемов, включая видеокаверноскопию, облучение лазером и др.

При рецидиве деструктивного туберкулеза возможности антибактериальной терапии по сравнению с впервые выявленными больными значительно более скромные. Даже при современной, энергичной и массовой полихимиотерапии добиться закрытия полостей удастся лишь у 45–50% больных с реактивацией туберкулеза. Поэтому у данного контингента больных хирургическое лечение должно применяться гораздо чаще, чем у больных с впервые выявленным туберкулезом. Как правило, больные с рецидивом деструктивного туберкулеза должны быть консультированы фтизиохирургом в первые 2–3 месяца с момента выявления, а оперативное вмешательство предпринимать после стабилизации или относительной стабилизации воспалительного процесса.

В послеоперационном периоде необходимо длительное долечивание туберкулостатиками в стационаре и в санатории, т.к. излечить рецидив туберкулеза несравненно труднее, чем впервые выявленный туберкулез.

У больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких основным методом лечения является хирургический. Антибактериальная терапия рассматривается лишь как средство стабилизации воспалительного процесса, подготовки к операции, что в большинстве случаев достигается в течение 2–3 месяцев современной полихимиотерапии. В эти сроки необходима консультация фтизиохирурга. Характер хирургического вмешательства в этих случаях строго индивидуальный.

Хронические туберкулезные плевриты и эмпиемы плевры могут быть ликвидированы только с помощью хирургических операций, поэтому такие больные сразу же подлежат компетенции хирурга.

Выраженные метатуберкулезные изменения в легких (крупные очаги, цирроз) с склонностью к повторным обострениям, периодической интоксикацией и кровохарканьем могут быть излечены только с помощью хирургических методов лечения и требуют скорейшей консультации фтизиохирурга.

Наиболее эффективным методом отбора с учетом современных тенденций следует считать компьютерные программы, возможности которых наиболее объективны.

Хирургическое лечение является дополнением химиотерапии МЛУ-ТБ. Во всех случаях МЛУ/ШЛУ-ТБ рассматривается вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства, решается на ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога.

Принципиальным в вопросе выбора времени для хирургического вмешательства является достижение максимально возможного снижения активности туберкулеза на фоне проводимого курса лечения по IV режиму. Как правило, сроки наступления максимального терапевтического эффекта индивидуальны для каждого пациента и зависят от множества факторов, но в целом, снижение активности туберкулеза при таком лечении наблюдается в первые 2–6 месяцев. При этом желательно добиться наступления негитивации мокроты еще до проведения операции. Если этого добиться все же не удастся, рекомендуется провести не менее чем двухмесячный курс химиотерапии. В более отдаленном периоде очень часто наблюдается восстановление массивности бактерио-

выделения, ухудшение рентгенологической картины и формирование суперустойчивости микобактерий туберкулеза, что создает менее благоприятные условия для проведения хирургического лечения. Планирование хирургического лечения для больных туберкулезом с тотальной устойчивостью с самого начала химиотерапии по IV режиму и проведение его на 2–3 месяце позволяют существенно улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения этой категории.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- химиотерапия перед проведением операции должна продолжаться не менее двух месяцев;
- режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода;
- в послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 6 месяцев;
- химиотерапия после операции должна быть продолжена еще не менее, чем на 12 месяцев вне зависимости от длительности дооперационного периода;
- режимы химиотерапии больных МЛУ-ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с алгоритмом по результатам ТЛЧ, полученного из операционного материала.

### **Рекомендуемая литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
2. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с.
3. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. – Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 42–49. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план семинара

Цель семинара – формирование современных представлений о роли коллапсотерапии в условиях широкого распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, изучение основ коллапсотерапии.

Вопросы, обсуждаемые на семинаре:

1. История развития коллапсотерапии и использование ее на современном этапе, устройство пневмотораксного аппарата.
2. Патофизиологические аспекты ИП и ПП, механизм лечебного действия.
3. Показания и противопоказания к наложению ПП. Требования к обследованию больного до наложения ПП.
4. Возможные осложнения ПП и методы их профилактики.
5. Показания и противопоказания к наложению ИП. Требования к обследованию больного до наложения ИП.
6. Возможные осложнения при наложении ИП и методы их профилактики. Оказание неотложной помощи.

Семинар проводится в виде «круглого стола». Разбираются основные вопросы. Затем проводится работа в малых группах – слушатели решают предложенные ситуационные задачи и обсуждают каждую из них.

#### Вводная часть (10 минут)

В водной части осуждаются вопросы истории коллапсотерапии и ее роль в комплексном лечении туберкулеза.

#### Основная часть (75 минут)

Семинар проводится в виде «круглого стола». Разбираются устройство пневмотораксного аппарата, показания и противопоказания, осложнения коллапсотерапии. Особое внимание акцентируется на механизмах действия искусственного пневмоторакса и пневмоперитонеума. Слушателям представляются клинические случаи комплексного лечения МЛУ-туберкулеза с использованием коллапсотерапии (*представлена презентация в PowerPoint на компакт-диске*). Затем проводится работа в малых группах – слуша-

тели решают предложенные ситуационные задачи и обсуждают каждую из них.

### **Заключение (5 минут)**

В заключение семинара преподаватель подчеркивает важность комплексного лечения больных с применением коллапсотерапии. Подводятся итоги семинара.

#### **Краткий информационный материал к семинару модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя»**

##### **Устройство и принцип работы пневмотораксного аппарата**

Аппарат нагнетает или отсасывает воздух за счет работы пневмогидравлического компрессора, состоящего из двух сообщающихся сосудов.

На опорной плите закреплена вертикальная стойка, на которой шарнирно установлена рычажная система. Поворот двух опорных рычагов обеспечивает параллельное вертикальное перемещение баллонов с рабочей жидкостью.

Каждый баллон имеет по два выходных патрубка (длинного и короткого), смонтированных в резиновые пробки. Короткие патрубки соединены между собой трубкой, что обеспечивает работу системы сообщающихся сосудов.

Длинный патрубок баллона № 2 соединен трубками с воздушной системой аппарата. Длинный патрубок баллона № 1 открыт и соединен с атмосферой.

В аппарате предусмотрен водяной манометр для замера давления в выходном трубопроводе, идущем к пациенту.

В воздушной системе аппарата встроен трехходовый кран, который имеет 3 положения:

- «ЗАКРЫТО» – кран закрыт;
- «ЗАБОР ВОЗДУХА» – забор воздуха из атмосферы;
- «К ПАЦИЕНТУ» – подача воздуха к пациенту.

##### **Сборка и стерилизация**

1. Произведите внешний осмотр аппарата на предмет обнаружения повреждений.
2. Проверьте показания манометра. Уровень жидкости в обеих трубках должен находиться в районе нулевой отметки шкалы манометра. В случае несоответствия произведите подвижку шкалы. В случае недостаточности количества жидкости – долейте в трубки дистиллированной воды.

3. Проведите стерилизацию рабочих элементов аппарата, для чего:
  - отсоедините трубку, соединяющую баллон № 2, выходную трубку О «К ПАЦИЕНТУ» и трубку манометра от трехходового крана;
  - выньте резиновые пробки вместе с трубками из баллонов № 1 и № 2;
  - стерилизуйте вышеуказанные трубки и пробки химическим методом 6%-раствором перекиси водорода при температуре 18–30°C в соответствии с режимом по ОСТ 42-21-2;
  - освободите от закрепления трехходовой кран с встроенным фильтром очистки воздуха;
  - снимите баллоны № 1 и № 2 с баллонодержателей;
  - стерилизуйте трехходовой кран и баллоны № 1 и № 2 воздушным методом при температуре 180°C в соответствии с режимом по ОСТ 42-21-2.
4. Произведите сборку аппарата, для чего:
  - установите баллон № 2 в баллонодержатель и переместите его в крайнее верхнее положение;
  - закройте баллон № 2 резиновой пробкой с соответствующими трубками и зафиксируйте пробку специальным зажимом;
  - заполните баллон № 1 раствором фурацилина или другой антисептической жидкостью не более 450 см;
  - закройте баллон № 1 резиновой пробкой с соответствующими трубками, зафиксируйте пробку соответствующим зажимом;
  - перевернув баллон пробкой вниз, установите его в баллонодержатель аппарата;
  - заполните нижнюю полость трехходового крана гигроскопической стерильной ватой;
  - установите трехходовой кран в установочное кольцо;
  - соедините соответствующие трубки от баллона № 2 и манометра с трехходовым краном;
  - присоедините к трехходовому крану трубку «К ПАЦИЕНТУ».
5. Проверьте герметичность системы, для чего:
  - установите трехходовый кран в положение «К ПАЦИЕНТУ», выходную трубку к пациенту перекройте;
  - переместите баллон № 1 в верхнее положение и установите рабочее давление 180 мм вод.ст.;
  - давление не должно упасть более чем на 10 мм вод.ст. за 1 мин. Аппарат готов к эксплуатации.

6. Аппарат стерилизуется после каждой операции, но не реже 1 раза в месяц.
7. Ватный фильтр в трехходовом кране меняется каждый раз до начала проведения операции.
8. Выходная трубка с фильтром устанавливается из разового комплекта переливания крови ПК-11-05 каждый раз до начала проведения операции.
9. При транспортировании аппарата в клинику или больницу баллон № 2 должен быть поднят в крайнее верхнее положение.

#### **Методика наложения искусственного пневмоторакса**

Для наложения и поддержания искусственного пневмоторакса (ИП) и пневмоперитонеума (ПП) используется пневмотораксный аппарат АПП-400-01 с U-образным манометром и специальные тупоскошенные пневмотораксные иглы с мандреном.

Место для пункции плевральной полости выбирается на основании данных рентгено-томографического исследования или цифровой рентгенографии (ЦР). Оно должно быть свободно от плевральных сращений и удалено от участка пораженной легочной ткани. Прокол проводится в IV–V межреберьях по одной из аксиллярных линий по верхнему краю нижележащего ребра для исключения возможности повреждения межреберных сосудов. Больной укладывается на здоровый бок. Для того, чтобы точка прокола занимала наивысшее положение, под бок подкладывается валик. Воздух вводят только после получения значительных отрицательных колебаний манометра, которые заносят в протокол манипуляции.

При первичном наложении ИП вводится 250–300 мл газа постепенно, небольшими порциями, с проверкой правильного положения иглы по показаниям манометра. Вторая инсуффляция проводится после рентгеноскопического или цифрового контроля через 1–2 дня, ее объем составляет 250–300 мл. Время формирования оптимального коллапса (поджимающего легкое на 1/3 его объема) составляет в среднем 2–3 недели. После формирования оптимального коллапса легкого интервал между инсуффляциями устанавливается в 7–10 дней, объем каждой инсуффляции не превышает 500 мл. Продолжительность ИПТ составляет в среднем 6–9 месяцев. Прекращение искусственного пневмоторакса проводится постепенно под контролем рентгеноскопии или цифровой рентгенографии путем уменьшения объема вводимого воздуха и увеличения интервалов между инсуффляциями.

### **Методика наложения пневмоперитонеума**

При наложении искусственного пневмоперитонеума (ПП) пациент укладывается горизонтально на кушетку, под правый бок подкладывается валик для перемещения кишечника. Манипуляция проводится «натошак» или за 1–2 часа до обеда или завтрака. Прокол брюшной стенки проводится на 2 см ниже и левее от пупка по наружному краю прямой мышцы живота. При первой и спустя 2 дня второй инсуфляциях вводят по 400–500 мл, далее через 3–4 дня вводят 600–800 мл газа в зависимости от скорости рассасывания воздуха. В дальнейшем инсуфляции повторяют 1 раз в 7–10 дней в течение 6–10 месяцев.

### **Показания и противопоказания к применению искусственного пневмоторакса**

#### **Показания:**

1. Формирование ИП на стороне поражения показано при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у больных при непереносимости основных химиопрепаратов (ХП), лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканья.

2. Формирование ИП на стороне наименьшего поражения показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки больного к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого.

3. Формирование двустороннего пневмоторакса показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном туберкулезе у больных при непереносимости основных химиопрепаратов, лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваниях и др. состояниях, ограничивающих возможности проведения адекватной ХТ.

#### **ИП противопоказан:**

1. При следующих клинических формах:
  - казеозная пневмония;
  - цирротический туберкулез легких;
  - экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП.
2. При кавернах:
  - размерами более 6 см;

- расположенных в цирротических участках легкого;
- примыкающих к плевре;
- блокированных кавернах (противопоказание временное).

### 3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;
- активное воспаление бронхов любой природы;
- стеноз бронха 2–3 ст;
- эмфизема легких;
- пневмокониоз;
- дыхательная недостаточность II–III степени;
- бронхообструктивный синдром;
- состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;
- поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС: стенокардия III–IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II–III степени).

### 4. Возраст старше 60 лет.

**Показания для ПП** более широкие, а возрастной диапазон – больше.

Кроме ограниченных форм ТБ в фазе распада (очаговая, инфильтративная, ограниченная диссеминированная), ПП применяется при распространенных диссеминированных и фиброзно-кавернозных процессах, особенно при бронхогенных нижнедолевых отсевах. Предпочтительнее накладывать ПП при деструкциях, локализованных в нижних долях легких, но положительный эффект может быть достигнут и при верхнедолевом расположении туберкулеза, в ряде случаев с возможной комбинацией ПП с односторонним ИП.

#### **ПП противопоказан:**

1. «Блокированные» каверны.
2. Милиарный туберкулез.
3. Дыхательная недостаточность II–III степени.
4. Воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые, перерастянутый брюшной пресс.
5. Активный туберкулёз органов малого таза.
6. ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов.
7. Амилоидоз внутренних органов.
8. Ранний послеоперационный период на органах брюшной полости.

**Показанием к применению комбинированной коллапсотерапии (ИПП+ИПТ) как метода лечения служит выявление поликавернозного туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной (МЛУ МБТ) или широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью:**

- двусторонний деструктивный туберкулёз лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулёз с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение

**Возможные осложнения искусственного пневмоторакса, их лечение и профилактика**

Осложнение	Причина	Устранение	Профилактика
Травматический пневмоторакс	Ранение иглой легкого	Дренирование плевральной полости	Медленное прохождение всех слоев грудной клетки
Подкожная эмфизема	Часть среза иглы находится в плевральной полости, а часть над париетальной плеврой	Лечения не требует	Соблюдение техники пункции
Газовая эмболия	Ранение иглой системы легочных артерий или вен	Придать больному положение Тренделенбурга. При остановке дыхания-ИВЛ, непрямой массаж сердца, введение препаратов, стабилизирующих артериальное давление, улучшающих микроциркуляцию	Соблюдение техники пункции
Пневмоплеврит	Увеличение объема коллапса легкого более чем на 1/3	Эвакуация экссудата, уменьшение частоты и объема инсуффляций	Аускультативный контроль, УЗИ плевральных полостей
Ригидный пневмоторакс	Увеличение объема коллапса легкого более чем на 1/3	Уменьшение частоты и объема инсуффляций	Рентгенография легких в фазу вдоха и выдоха. Оценить степень и равномерность коллапса легкого, отсутствие признаков ригидности (подвижность легочного края не менее 4 см), отсутствие выпота в плевральной полости
Ателектаз (краевой, перикавитарный)	Увеличение объема коллапса легкого более чем на 1/3		

## Возможные осложнения искусственного пневмоперитонеума, их лечение и профилактика

Осложнение	Причина	Устранение	Профилактика
Подкожная эмфизема	Введение газа в жировую клетчатку	Лечения не требует	Соблюдение техники пункции брюшной полости
Межмышечная эмфизема	Введение газа между мышцами и фасциями	Лечения не требует	Соблюдение техники пункции брюшной полости
Газовая эмболия	Ранение иглой селезенки, надчревной вены	Придать больному положение Тренделенбурга. При остановке дыхания – ИВЛ, непрямой массаж сердца, введение препаратов, стабилизирующих артериальное давление, улучшающих микроциркуляцию	Соблюдение техники пункции брюшной полости
Медиастинальная эмфизема	Недиагностированные дефекты диафрагмы	Роспуск ПП	
Травма кишки	Прокол стенки кишки при недиагностированном спящем процессе	Ревизия брюшной полости при развитии перитонита. Постельный режим, анальгетики, роспуск ПП	Соблюдение техники пункции брюшной полости
Пневмоплеврит	Длительное ведение ПП	Уменьшение частоты и объема инсуффляций	УЗИ брюшной полости

### Примеры ситуационных задач:

#### Задача № 1

У пациента М., 28 лет туберкулез выявлен 6 месяцев назад. При профилактическом рентгенологическом исследовании выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения. Начато лечение по 1 режиму химиотерапии – изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин. Однако, за 2,5 месяца лечения положительного эффекта не получено. Пациент похудел на 2 кг, нарастает кашель с отделением большого количества серозной мокроты. При микроскопии мазка мокроты сохраняется обильное бактериовыделение. При посеве мокроты

получена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину.

При контрольном рентгенологическом в S 1,2 правого легкого на фоне крупной фокусной тени определяется кольцевидная тень диаметром 3,5 x 4 см с толстыми стенками и перикавиарной инфильтрацией. Множество очагов отсева в окружающей легочной ткани.

Определите тактику лечения данного пациента.

**Ответы:**

1. Гемостатическая терапия.
2. Контроль АД. Терапия, направленная на снижение АД до 100–110/60–70 мм рт. ст. (эналаприл или пр.).
3. Противокашлевые препараты.
4. Наложить искусственный пневмоперитонеум. При первичном наложении 400–600 см<sup>3</sup>. При дальнейших инсуфляциях объем вводимого газа увеличить до 800 см<sup>3</sup>.
5. Химиотерапия по IV режиму химиотерапии.

**Задача № 2**

Пациент А., 35 лет болен туберкулезом около 5 лет. Лечился нерегулярно в различных стационарах препаратами 1-го и 2-го ряда. Однако, процесс трансформировался в фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого. Последнее обращение в ПТД в связи с обильным кровохарканьем. При поступлении – истощен, предъявляет жалобы на слабость, потливость, кашель с отделением серозно-гнойной мокроты, кровохарканье в течение последних двух дней до 50 мл.

При осмотре – температура 37,4°C, кожные покровы несколько бледноваты, влажные. Увеличены подмышечные лимфатические узлы справа. При аускультации справа выслушивается ослабленное дыхание, большое количество сухих и влажных хрипов больше справа.

При микроскопии мокроты выявлены МБТ(+++). При посеве по методу ВАСТЕС MGIT 960 – рост +. Устойчивость к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу.

При рентгенологическом обследовании – правый гемиторакс уменьшен в объеме. В верхней доле и S6 правого легкого определяется система полостей с толстыми стенками с небольшим уровнем жидкости, множество очагов отсева в окружающей легочной ткани и в левом легком.

Какие методы диагностики и лечения необходимо использовать в ближайшее время?

**Ответы:**

1. Гемостатическая терапия.
2. Контроль АД. Терапия, направленная на снижение АД до 100–110/60–70 мм рт. ст. (эналаприл или пр.).
3. Противокашлевые препараты.
4. Наложить искусственный пневмоперитонеум. При первичном наложении – 400–600 см<sup>3</sup>. При дальнейших инсуфляциях объем вводимого газа увеличить до 800 см<sup>3</sup>.
5. Химиотерапия по IV режиму химиотерапии.

**Задача № 3**

У больной туберкулез выявлен 1,5 года назад. Лечилась по I режиму химиотерапии с незначительным положительным эффектом в течение 6 месяцев. В связи с отсутствием положительного эффекта к режиму были добавлены канамицин и офлоксацин. Однако состояние ухудшалось. Больная потеряла в весе 4 кг. Появился мучительный малопродуктивный кашель.

При осмотре – кожные покровы бледноватые, влажные. При аускультации дыхание ослабленное. Слева выслушивается большое количество влажных хрипов, под лопаткой – сухие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 88 ударов в минуту. АД = 110/70 мм рт. ст.

При рентгенологическом и КТ обследовании в S6 левого легкого определяется крупная кольцевидная тень диаметром 4,5 см с толстыми стенками и уровнем жидкости. В окружающей легочной ткани – очаги отсева. Левый корень деформирован.

При микроскопии мокроты обнаружены МБТ. Молекулярно-генетическим методом определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, амингликозиду и фторхинолону

**Вопросы.**

1. Сформулируйте диагноз.
2. Какие методы обследования необходимы?
3. Какой режим химиотерапии Вы бы предложили?
4. Определите возможность применения коллапсотерапии.

**Ответы:**

1. Фиброзно-кавернозный туберкулез S6 левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). ШЛУ МБТ.
2. Бронхоскопия, исследование функции внешнего дыхания, определение ЛЧ МБТ к ПТП 2-го ряда культуральным методом на жидких средах (ВАСТЕС MGIT 960).
3. V режим химиотерапии – капреомицин, моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин, ПАСК, линезолид, амоксиклав.

4. Учитывая нижнедолевое расположение каверны, целесообразно наложить пневмоперитонеум.

#### **Задача № 4**

Больной 39 лет. В течение 10 лет болеет туберкулезом легких, которым заболел в МЛС. Длительное время лечился в различных стационарах препаратами 1-го и 2-го ряда. Однако, процесс неуклонно прогрессировал и трансформировался в фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Пациент в очередной раз обратился в туберкулезный стационар с жалобами на температуру до  $37,7^{\circ}\text{C}$ , слабость, потливость, кашель с большим количеством гнойной мокроты, одышку в покое.

При осмотре – кожные покровы бледные, влажные. На губах цианоз. При аускультации слева дыхание резко ослаблено. В верхних отделах выслушивается амфорическое дыхание, большое количество сухих и влажных хрипов. Справа в верхних отделах выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца приглушены. Пульс 102 удара в минуту. АД = 100 /60 мм рт.ст.

При микроскопии мокроты – МБТ(+++). При посеве – устойчивость МБТ ко всем препаратам, кроме ПАСК.

При рентгенологическом обследовании ОГК слева определяется гигантская полость распада размерами 18 x 10 см с толстыми стенками. В нижележащих отделах определяется множество очагов, сливающихся в фокусы. В верхней доле правого легкого определяется система полостей со стенками разной толщины. Корень правого легкого подтянут. Слева – не определяется.

В общем анализе крови – Hb – 127, эритроциты – 4,15, лейкоциты – 12,3, СОЭ – 147 мм/ч.

Исследование функции внешнего дыхания провести не удается из-за тяжести состояния. Газы крови – Pa O<sub>2</sub> 41 мм рт. ст., Pa CO<sub>2</sub> 46 мм рт.ст.

#### **Вопросы:**

1. Сформулируйте диагноз.
2. Предложите оптимальное лечение для данного больного.
3. Возможно ли проведение коллапсотерапии?

#### **Ответы:**

1. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). ШЛУ МБТ. Дыхательная недостаточность 3 ст.
2. Пациенту необходима интенсивная терапия в условиях стационара с применением оксигенотерапии, бронхолитической и бронходилатационной терапии (беродуал, лазолван, флуиму-

цил). Дезинтоксикационная терапия (инфузии физиологического раствора, 5% раствора глюкозы с панангином). Сурфактант-терапия.

3. Химиотерапия по V режиму химиотерапии – капреомицин, моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин, ПАСК, линезолид, клацид.
4. Несмотря на наличие дыхательной недостаточности 3 степени, после получения начального эффекта химиотерапии и бронхолитической терапии, а также лечения неспецифической микрофлоры возможно наложение искусственного пневмоперитонеума в ограниченном объеме (до 500 мл) для уменьшения мертвого пространства.

#### **Задача № 5**

Пациент Ф. 24 г., военнослужащий, болеет туберкулезом в течение двух лет. Лечился в течение 1 года препаратами 1-го и 2-го ряда. Восемь месяцев назад проведена операция – резекция S1, S2 левого легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Обратился в клинику по поводу ухудшения общего самочувствия, повышения температуры до 37,2°C, потливости, кашля с отделением небольшого количества серозной мокроты.

При осмотре: пациент астеничен, ПЖК слабо развита, кожные покровы обычной окраски, слева послеоперационный шов. В легких дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД = 110/80 мм рт. ст. Пульс – 76 ударов в минуту.

При рентгенологическом и КТ обследовании на фоне отдельных танталовых скобок определяется фокусная тень с небольшой полостью деструкции. В окружающей легочной ткани и в нижней доле левого легкого определяется множество очагов отсева средних размеров.

При микроскопии и посеве мокроты МБТ не выявлены.

Учитывая длительный прием препаратов 1-го и 2-го ряда, пациенту назначили IV режим химиотерапии, решено назначить пневмоперитонеум.

При проведении первичной процедуры – прокол передней брюшной стенки проведен на 2 см ниже пупка по наружному краю передней брюшной мышцы слева на глубину около 3 см. При введении воздуха колебаний манометра получено не было. После введения 200 мл воздуха пациент начал подкашливать. Появились боли за грудиной. Губы стали цианотичны.

**Вопросы:**

1. Какое осложнение возникло при проведении пневмоперитонеума?
2. Какие неотложные мероприятия необходимо провести?
3. Что было нарушено при проведении процедуры?
4. Какие методы обследования необходимо провести в ближайшее время?

**Ответы:**

1. Газовая эмболия.
2. Срочно прервать процедуру. Поставив переключатель в нейтральное положение, вынуть иглу из брюшной полости. Помочь пациенту произвести сгибание в коленных суставах нижних конечностей и максимально привести бедра к животу 10–20 раз, голову опустить (метод Гевиллера). Ввести препараты, стабилизирующие АД, улучшающие микроциркуляцию (трентал, кавинтон).
3. Не было проверено повреждение сосуда и кишечника путем протираания мандрена о стерильный тампон. Процедура начата при отсутствии колебаний манометра.
4. ЭКГ, ЭХО-КГ (для исключения ишемического поражения), рентгенография или КТ органов грудной клетки (для исключения инфарктов легкого), консультация невропатолога, кардиолога.

**Задача № 6**

Больная М., 21 г., впервые жалобы на ухудшение самочувствия, слабость, подъемы температуры до 38°С, кашель с гнойной мокротой, боли в правой половине грудной клетки при дыхании появились в сентябре 2003 г. При обращении в поликлинику по месту жительства проведено рентгенологическое исследование, выявлены изменения в правом легком, расцененные как пневмония. В связи с отсутствием эффекта от проводимой в течение 10 дней терапии препаратами широкого спектра действия, больная была направлена на консультацию в ПТД по месту жительства, где установлен диагноз инфильтративного туберкулеза правого легкого, при бактериоскопическом исследовании мокроты обнаружены КУМ. Лекарственная устойчивость не определена. (Посев в работе). С 10.10.2003 по 10.02.2004 находилась на стационарном лечении в ПТД. Проводилось лечение по 1 режиму химиотерапии (стрептомицин 1,0 в/м, изониазид 0,3, рифампицин 0,6, этамбутол 1,2).

Через 2 месяца лечения при рентгенологическом обследовании положительной динамики не отмечено. Посев от 16.10.03 дал рост МБТ, устойчивых к стрептомицину, канамицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу. В режим химиотерапии введен амикацин, рифампицин заменен на рифабутин.

При контрольном рентгенологическом обследовании в конце января выявлена отрицательная динамика, бактериовыделение сохранилось. Пациентка направлена для продолжения лечения в ЦНИИТ РАМН.

При поступлении у больной отмечались подъемы температуры тела до 38,5°C, кашель с гнойной мокротой, потливость в ночное время, одышка при физической нагрузке, снижение аппетита, кровохарканье.

При микроскопии мокроты от 12.02.2004 найдены КУМ(+++). Исследование мокроты методом «ТБ-Биочип» также подтвердило лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину.

При бронхоскопии патологии бронхов не выявлено. Определяются сгустки крови, выделяющиеся из Б2 справа.

При рентгенологическом исследовании при поступлении: в проекции верхней доли правого легкого определяется массивная инфильтрация с полостями деструкции размерами до 2,5 см, в нижней доли левого легкого определяются очаги отсева (рис. 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма. В проекции верхней доли правого легкого определяется массивная инфильтрация с полостями деструкции



Рис. 2. Томограмма правого легкого после наложения ИП. Определяется плевральная спайка, препятствующая полноценному коллапсу легкого

Назначено лечение по IV режиму химиотерапии. Гемостатическая терапия. Наложен искусственный пневмоторакс справа на 10 день лечения. Однако, проведение процедуры сопровождалось болевым синдромом. При рентгенологическом исследовании наблюдается неполный коллапс правого легкого. Определяется плевральная спайка, препятствующая полноценному коллапсу легкого (рис. 2).

**Вопросы:**

1. Сформулируйте правильный диагноз.
2. Какие ошибки в лечении были допущены в ПТД по месту жительства?
3. Какой объем химиопрепаратов должен быть включен в IV режим химиотерапии у данной пациентки?
4. Что необходимо предпринять для достижения полноценного коллапса?
5. Каковы обязательные методы обследования необходимо провести перед наложением искусственного пневмоторакса?
6. С какой целью пациентке на ранних сроках применили искусственный пневмоторакс?

**Ответы:**

1. Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), МЛУ. Кровохарканье.
2. При получении данных о лекарственной устойчивости химиотерапия не была заменена на IV режим, а частично заменена на препараты – аналоги.
3. Капреомицин, пипразинамид, левофлоксацин, циклосерин, ПАСК, протионамид.
4. Необходимо провести торакокаустическую плевральных сращений.
5. Обязательным является проведение оценки функции внешнего дыхания, бронхоскопии (для исключения туберкулеза бронха).
6. На ранних сроках пациентке применили искусственный пневмоторакс для профилактики кровотечения.

**Задача № 7**

У больного И. жалобы на ухудшение самочувствия, слабость, потливость, повышение температуры до фебрильных цифр, кашель с отделением мокроты появились 2 месяца назад. К врачу не обращался. Однако появилось кровохарканье. Терапевтом больной направлен в ПТД по месту жительства, где в мокроте найдены МБТ, на рентгенограмме выявлены изменения. При поступлении во фтизиатрический стационар жалобы сохранились.

Общее состояние относительно удовлетворительное. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, единичные влажные хрипы в верхних отделах слева. ЧД = 18/мин. Сердечные тоны слегка приглушены, ритмичные, АД = 110/70 мм рт. ст., ЧСС = 68 ударов в минуту.

При обследовании выявлены изменения общего анализа крови в виде палочкоядерного сдвига до 12, ускорения СОЭ.

В анализе мокроты на МБТ методом микроскопии найдены МБТ(+++). При посеве на жидкие питательные среды получена лекарственная устойчивость МБТ к S, R, H.

При рентгенографии органов грудной клетки при поступлении – в S1+2, S3 левого легкого определяется полость до 4,5 x 4,0 см в диаметре с толстыми стенками. Отмечается множество полиморфных очагов в окружающей ткани.

Была назначена терапия по схеме: офлоксацин 0,8, амикацин – 1,0 в/м, протионамид – 0,75, циклосерин – 0,5, пиперазид – 1,5, ПАСК – 12,0.

В результате проводимой терапии состояние больного значительно улучшилось, однако при рентгенологическом контроле через 2 месяца крупная полость деструкции в верхней доле левого легкого сохранялась (рис. 3, 4), в мокроте методом микроскопии и посева продолжали определяться МБТ (микроскопия ++, посев ++).

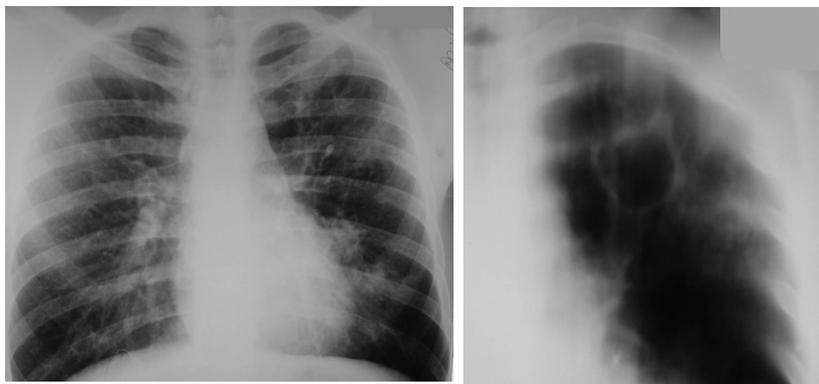


Рис. 3, 4. Обзорная рентгенограмма (а) и томограмма (б). В проекции верхней доли левого легкого определяются инфильтративные изменения с полостью деструкции диаметром около 4 см.

**Вопросы:**

- 1) Сформулируйте правильно диагноз.
- 2) Правильно ли назначено лечение?
- 3) Какой вид коллапсотерапии Вы предпочтете в данном случае?
- 4) Какие обследования необходимо провести перед проведением пневмоторакса?
- 5) Опишите тактику формирования искусственного коллапса легкого.

**Ответы:**

- 1) Кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ(+), МЛУ.
- 2) В данном случае предпочтительно назначение левофлоксацина 0,75, ввиду его высокой эффективности, циклосерин назначается в дозе 0,75.
- 3) Искусственный пневмоторакс.
- 4) Обязательным является проведение оценки функции внешнего дыхания и бронхоскопии для исключения туберкулеза бронха.
- 5) Прокол проводится в IV–V межреберьях по одной из аксиллярных линий по верхнему краю нижележащего ребра для исключения возможности повреждения межреберных сосудов. Больной укладывается на здоровый бок. Для того чтобы точка прокола занимала наивысшее положение, под бок подкладывается валик. Воздух вводят только после получения значительных отрицательных колебаний манометра, которые заносят в протокол манипуляции.

При первичном наложении ИПТ вводится 250–300 мл газа постепенно, небольшими порциями, с проверкой правильного положения иглы по показаниям манометра. Вторая инсуффляция проводится после рентгеноскопического или цифрового контроля через 1–2 дня, ее объем составляет 250–300 мл. Время формирования оптимального коллапса (поджимающего легкое на 1/3 его объема) составляет в среднем 2–3 недели. После формирования оптимального коллапса легкого интервал между инсуффляциями устанавливается в 7–10 дней, объем каждой инсуффляции не превышает 500 мл. Продолжительность ИПТ составляет в среднем 6–9 месяцев.

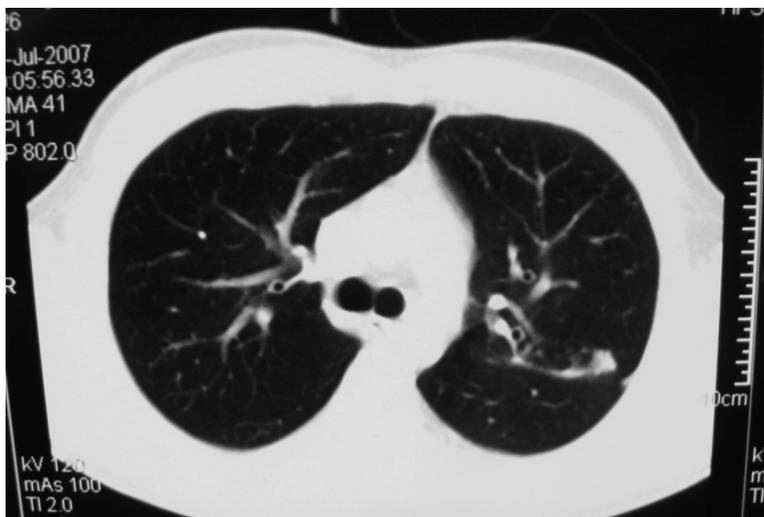


Рис. 5. Компьютерные томограммы после прекращения левостороннего ИП через 5 месяцев комплексного лечения. На месте полости распада определяется рубец неправильной формы и группа очагов.

Через 1,5 месяца после начала лечения присоединен к терапии искусственный пневмоторакс, который поддерживали в течение 5 месяцев.

При формировании газового пузыря плевральные сращения выявлены не были, легкое было поджато на 1/3 объема.

Через 5 месяцев ИП по данным КТ отмечалась положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости деструкции в верхней доле левого легкого с формированием неправильной формы рубца, дальнейшего рассасывания и уплотнения очагов отсева (рис. 5). В мокроте МБТ не определяется.

#### Рекомендуемая литература

1. Харчева К.А. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких. — Л., 1972. 227 с.
2. Шебанов Ф.В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза. — М., 1950, Минздрав СССР ЦЧУФ. 186 с.
3. Шаклеин, И.А. Пневмоперитонеум при туберкулёзе лёгких. — М.: Медгиз, 1956. 135 с.
4. Равич-Щербо В.А. Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулёзе. — М., 1948. 145 с.

5. Рубель А.Н. Искусственный пневмоторакс при лечении туберкулеза легких. – СПб., 1912. 72 с.
6. Скорняков С.Н. Коллапсотерапия на этапах лечения больных туберкулезом: вчера, сегодня, завтра. Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» – СПб., 2011.

**Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная демонстрационная система, проекционный экран, лазерная указка; ситуационные клинические задачи.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинарского занятия – углубление и закрепление знаний о выборе лечебной тактики у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом, сроках назначения АРВТ. Отработка навыков составления программы лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией: выбор режима ХТ в зависимости от ТЛЧ, при его отсутствии и при необходимости назначения АРВТ.

В ходе занятия рекомендуется разобрать:

- клинический пример диагностики и лечения МЛУ-ТБ у больной ВИЧ-инфекцией;
- стартовые режимы противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией;
- коррекцию химиотерапии по результатам ТЛЧ;
- показания и сроки назначения АРВТ больному, получающему противотуберкулезную терапию.

Семинарское занятие проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 4 темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией».

#### Вводная часть (60 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план семинара. Рекомендуется обсудить основные правила назначения ХТ у больных ВИЧ-инфекцией, стартовые режимы и принципы их коррекции в зависимости от ТЛЧ, схемы АРВТ. Повторение материала о современных подходах к назначению АРВТ в различных международных практиках – на усмотрение преподавателя.

Далее ведущий семинара представляет клиническое наблюдение диагностики и лечения МЛУ-туберкулеза у больной ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита с присоединением АРВТ, которое заканчивается обсуждением диагноза, ошибок ведения на догоспитальном этапе, правильности выбранной диагностической и лечебной тактики (пример клинического наблюдения, представлена презентация в PowerPoint на компакт-диске).

### **Основная часть (100 минут)**

Работа проводится в малых группах и начинается с выбора предложенных клинических задач по отработке навыка составления программы лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией: выбора стартового режима ХТ, его коррекции по данным ТЛЧ, сроков и необходимости назначения АРВТ при учете различных данных о пациенте (типа больного, ТЛЧ, иммунного статуса). Слушатели совместно отвечают на поставленные в конце задачи вопросы (примеры клинических задач).

После обсуждения представитель каждой группы представляет аудитории задачу с коллегиальным суждением о диагнозе и лечебной тактике. После чего правильность выбранных подходов обсуждается всеми слушателями. В ходе обсуждения преподаватель делает необходимые пояснения и добавления и резюмирует наиболее оптимальную лечебную тактику в данной клинической ситуации.

### **Заключение (20 минут)**

Обобщая дискуссию, ведущий семинара еще раз останавливается на основных правилах назначения ХТ у больных ВИЧ-инфекцией, акцентирует внимание на особой важности быстрого получения ТЛЧ молекулярно-генетическими методами у этой категории больных, и резюмирует подходы к назначению АРВТ на фоне лечения ТБ.

#### **Краткий информационный материал к семинарам модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией»**

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее хорошую эффективность противотуберкулезной терапии препаратами резерва (IV режим лечения) одновременно с антиретровирусной терапией у больной МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

#### **Пример клинического наблюдения.**

Больная Б., 33 г., жительница г. N, образование высшее, работает, поступила в инфекционное отделение туберкулезной больницы 04.02.2008 с жалобами на лихорадку до 39°С в течение 1,5 месяцев, общую слабость, сухой кашель, снижение массы тела (на 6 кг за 1,5 месяца). Вес – 60 кг, рост – 164 см.

Из анамнеза заболевания известно, что диагноз ВИЧ-инфекции пациентке был установлен в ноябре 2007 г. при обследовании

по контакту с мужем, который умер от МЛУ-ТБ на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции (очаг смерти). Не курит, прием наркотических препаратов отрицает, хронических соматических заболеваний не имеет. При обследовании на тот момент интоксикационный синдром отсутствовал, изменений в легких при рентгенографии ОГК выявлено не было. Была назначена химиопрофилактика (изониазид и этамбутол), на фоне которой с декабря 2007 г. стала отмечать ухудшение общего самочувствия в виде слабости, повышения температуры тела сначала до субфебрильных, затем до фебрильных цифр, появился сухой кашель, стала терять в весе (5 кг за 1 месяц). При рентгенологическом обследовании выявлена диссеминация в легочной ткани, заподозрен туберкулез, 04.02.2008 больная госпитализирована в туберкулезную больницу г. Москвы.

При поступлении данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное, правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, пальпируются мелкие безболезненные лимфатические узлы поднижнечелюстной и подмышечных групп, периферических отеков нет, температура тела – 38,2°C. Грудная клетка правильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии над легкими обнаруживается легочной звук, при аускультации выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД = 110/70 мм рт. ст., ЧСС = 100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови: Нб 102 г/л, эр.  $4,1 \times 10^{12}$ /л,  $4,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, общий билирубин 8,9 мкмоль/л, АСТ 25 ед/л, АЛТ 18 ед/л. В мокроте обнаружены КУМ методом люминесцентной микроскопии 1+. Спустя 2 месяца получен рост культуры МБТ на твердых питательных средах (++) , устойчивой к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину и канамицину (МЛУ, предШЛУ).

При фибробронхоскопии отмечены признаки двустороннего катарального эндобронхита второй степени. Иммунологический статус от 08.02.2008: количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов 44 клеток/мкл (5%), CD8<sup>+</sup> лимфоцитов 376 клеток/мкл (44%), соотношение CD4/CD8 = 0,114.

На обзорной рентгенограмме ОГК от 04.02.2008 – по всем легочным полям, больше в средне-нижних отделах определяется мелкоочаговая диссеминация. При томографическом дообследовании (срезы 10, 11 см) – выявлены умеренно увеличенные бронхопупмональные лимфатические узлы, больше слева.

При сопоставлении клинико-лучевой картины и данных лабораторного обследования выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Милиарный туберкулез легких. Туберкулез ВГЛУ, фаза инфильтрации. МБТ(+), МЛУ(S, H, R, E, K). IA гр. ДУ.

До получения результатов теста на чувствительность, начато лечение по I режиму: рифампицин – 0,6; изониазид – 0,3; пипразинамид – 1,5; этамбутол – 1,2. В результате проводимого лечения состояние больной улучшилось: температура тела нормализовалась в течение двух недель, кашель перестал беспокоить к окончанию второго месяца терапии, но бактериовыделение сохранялось. Через 1 месяц после начала ПТТ к лечению присоединена АРВТ по схеме: ставудин, ламивудин, эфаверенз. После получения данных теста на чувствительность МБТ лечение продолжено по IV режиму: левофлоксацин – 0,75; капреомицин – 1,0; пипразинамид – 1,5; ПАСК – 12 г; циклосерин – 0,75. Переносимость терапии была удовлетворительной.

В результате лечения бактериовыделение прекратилось через 3 месяца от начала лечения и через 1 месяц лечения по IV режиму, больная окрепла, прибавила в весе 5 кг, стойко купирован интоксикационный синдром. При рентгенологическом исследовании через 6 месяцев химиотерапии отмечалось значительное рассасывание диссеминации, улучшение структуры корней. Иммунный статус через 3 месяца АРВТ: количество CD4-лимфоцитов 178 клеток/мкл (12%), CD8-лимфоцитов 850 клеток/мкл (72%), соотношение CD4/CD8 = 0,2.

Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить основной курс лечения по IV режиму до 16–18 месяцев. ОКЛ закончен через 18 месяцев терапии эффективно. Период наблюдения после ОКЛ – 2 года, без рецидива.

Ведущий семинара обсуждает с аудиторией такие вопросы:

**Вопрос:** Допущены ли ошибки ведения пациентки фтизиатром и инфекционистом при обследовании и лечении по контакту?

**Ответ:** Да. На момент начала ХП не исследован иммунный статус и не предложена АРВТ.

**Вопрос:** Обосновано ли было назначение ХП в данном случае?

**Ответ:** Да, так как при обследовании перед началом ХП клинико-лабораторных и рентгенологических признаков ТБ не было выявлено.

**Вопрос:** Правильно ли выбран режим стартовый химиотерапии?

**Ответ:** Нет, так как в анамнезе есть указание на наличие контакта с мужем, умершего от туберкулеза с МЛУ МБТ, кроме того, косвенным признаком МЛУ-ТБ у пациентки является неэффективная химиопрофилактика препаратами основного ряда. Правильно было назначить стартовым режим лечения как при МЛУ-ТБ.

**Вопрос:** Что бы могло значительно повлиять на лучшие результаты лечения?

**Ответ:** Определение лекарственной чувствительности МБТ ускоренными молекулярно-генетическими методами, что позволило бы начать адекватную специфическую ПТТ с учетом спектра ЛУ МБТ.

#### **Примеры клинических задач**

##### **Задача № 1**

Больной К., 36 лет, житель города N. Впервые получал лечение по поводу инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого без бактериовыделения в МЛС в 1999 г., принимал препараты основного ряда, исход – лечение завершено. Освободился в 2001 г., на учет в ПТД не встал. ВИЧ-инфекция у пациента впервые диагностирована в 2004 г. Путь инфицирования – употребление внутривенных психоактивных веществ. На учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом состоит, но наблюдался и обследовался нерегулярно, АРВТ не получал. Страдает ХВГС. В марте 2011 г. заболел подостро. Появилась температура до фебрильных цифр, слабость, снижение массы тела на 9 кг за 3 месяца, жидкий стул до 3–5 раз в день. При рентгенологическом обследовании – субтотальная милиарная диссеминация в легких, расширение тени корней легких.

При осмотре фтизиатром: Рост – 178 см, вес – 61 кг. Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным синдромом и ДН. При аускультации в лёгких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС = PS = 100 ударов в минуту, АД = 100/70 мм рт. ст. Язык и слизистая щек густо обложены

белым творожистым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правой подвздошной области, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

Больной госпитализирован в стационар. При обследовании: CD4<sup>+</sup> лимфоциты – 72 клеток/мкл (6%), ВН – 1 123 000 копий/мл; в мокроте методом простой микроскопии найдены КУМ(+), методом GeneXpert MTB/RIF обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Устойчивости к рифампицину не выявлено.

**Вопросы:**

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.
3. Имеются ли показания для назначения АРВТ, если да, то в какие сроки необходимо ее начать? Объясните Вашу тактику.
4. Ваши действия по коррекции ХТ, если инфекционист будет рекомендовать схему АРВТ с ингибитором протеазы ВИЧ?

В дальнейшем (через 2 месяца) получен посев (++) , культура устойчива к H, E. Ввиду сохраняющегося болевого абдоминального синдрома и кишечной диспепсии проведена колоноскопия. Выявлены язвенные дефекты на слизистой слепой кишки; гистологическое заключение: туберкулезный язвенный колит.

5. Поставьте окончательный диагноз.
6. Проведите коррекцию ранее назначенного режима ХТ, определите сроки лечения с учетом ТЛЧ.
7. Каким образом можно было бы избежать ошибки в первоначальном режиме ХТ?

**Ответ:**

*Предварительный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Милиарный туберкулез легких МБТ(+) 1Б группа ДУ (поздний рецидив). Кандидозный стоматит.

*Сопутствующий диагноз:* Хронический вирусный гепатит С.

Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: H – 0,3; R – 0,6 (желательно первый месяц парентерально), Z – 1,5; E – 1,2. Назначен этот режим лечения, так как нет сведений о ЛУ МБТ с предшествующих этапов лечения и нет данных о неэффективности предшествующего этапа лечения.

АРВТ показана сразу после адаптации пациента к ПТТ (как можно быстрее, в течение 2–3 недель).

При назначении в схеме АРВТ ингибитора протеазы ВИЧ необходимо R заменить на Rb в дозе 0,15 в сутки.

*Окончательный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4В. Туберкулез множественных локализаций: милиарный туберкулез легких МБТ(+), ЛУ (Н,Е), язвенный туберкулезный тифлит (гистологически доказанный). 1Б группа ДУ (поздний рецидив). Кандидозный стоматит.

*Сопутствующий диагноз:* Хронический вирусный гепатит С.

Коррекция режима лечения: перевод на II режим ХТ: ИФ 3 месяца: Am Rb Z Fq, при прекращении бактериовыделения перевод на ФП 9 месяцев: Rb Z Fq.

Избежать ошибки в первоначальном режиме ХТ можно было бы, применив молекулярно-генетические методы с возможностью детекции устойчивости не только к R, но и к H. Например: «ТБ-Биочип», «Hain Lifescience».

#### **Задача № 2**

Больной В., 33 г., житель города N. Туберкулез легких впервые был выявлен в МЛС в 2007 г., в тот период регистрировалась ЛУ к H, получал лечение препаратами основного ряда. Основной курс лечения не закончил. Освободился в 2008 г., на учет в ПТД не вставал. ВИЧ-инфекция у пациента впервые диагностирована в 2005 г. Путь инфицирования – употребление внутривенных психоактивных веществ. АРВТ ранее предлагалась, но пациент отказывался. Страдает ХВГС. Ухудшение самочувствия в 2009 г. в течение трех месяцев: слабость, лихорадка сначала субфебрильная, затем фебрильная, потливость, потеря массы тела на 7 кг, увеличение периферических лимфатических узлов шеи справа. Участковым фтизиатром направлен на консультацию к фтизиатру.

При осмотре фтизиатром: Рост – 186 см, вес – 77 кг. Температура тела 38,0 °С. Общее состояние относительно удовлетворительное. При аускультации в лёгких дыхание жесткое, хрипы скудные мелкопузырчатые над верхними отделами правого легкого. Сердечные тоны приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС = PS = 98 ударов в минуту, АД = 120/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. По внутреннему краю правой кивательной мышцы пальпируется образование 3 см в диаметре, плотноэластической консистенции, подпаянное к окружающим тканям, малоболезненное, флюктуирующее в центре, обусловленное увеличенным лимфатическим узлом переднешейной группы.

Больной госпитализирован в стационар. При обследовании: рентгенологически – тени корней расширены, неструктурные, затемнение в верхней доле правого легкого с небольшими участками деструкции;  $CD4^+$  лимфоциты – 162 клеток/мкл (8%), ВН – 320 000 копий/мл; в мокроте методом простой микроскопии КУМ не обнаружены, метод ПЦР не использовался.

Пациенту выполнена расширенная биопсия периферического лимфатического узла шеи. При линейном разрезе по передней поверхности кивательной мышцы выделен из подлежащих тканей лимфатический узел 3 см в диаметре, плотной консистенции, на разрезе – практически полностью представлен творожистым некрозом. В содержимом лимфатического узла методом ПЦР выявлена ДНК МБТ, чувствительность к ПТП не исследовалась, методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ. Гистологическое заключение – стертые признаки гранулематозного воспаления.

#### **Вопросы:**

1. Ваш предварительный диагноз? Подберите режим химиотерапии. Объясните Вашу тактику.
2. Имеются ли показания для назначения АРВТ, если да, то в какие сроки необходимо ее начать?
3. Имеются ли ошибки в обследовании больного?

В дальнейшем (через 2 месяца) получен посев (++) из мокроты и из содержимого лимфатического узла, культура устойчива к R, H, E, S.

4. Поставьте окончательный диагноз. Проведите коррекцию ранее назначенного режима ХТ, определите сроки лечения с учетом ТЛЧ. Каким образом можно было бы избежать ошибки в первоначальном режиме ХТ?

#### **Ответ:**

*Предварительный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого МБТ(–). Туберкулез периферических лимфатических узлов шеи (морфологически доказанный), 1Б гр. ДУ.

*Сопутствующий диагноз:* Хронический вирусный гепатит С.

Рекомендовано эмпирически начать IV режим ХТ (при МЛУ-ТБ): ИФ минимум 6 Cm Lfx Z Cs PAS Pto, при получении двух отрицательных посевов перевод на ФП 12–18 Lfx Z Cs PAS.

Назначен этот режим лечения, так как есть сведения о ЛУ МБТ к изониазиду на предшествующем этапе лечения, при этом курс лечения не закончен, что указывает на низкую приверженность к лечению и высокую вероятность амплификации устойчивости МБТ.

АРВТ показана сразу после адаптации пациента к ПТТ (в течение двух месяцев ПТТ).

*Ошибки обследования:* до начала лечения не проводилось исследование мокроты, а также содержимого лимфатического узла молекулярно-генетическим методом на лекарственную чувствительность МБТ.

*Окончательный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого МБТ(+), МЛУ МБТ (R, H, E, S). Туберкулез периферических лимфатических узлов шеи (морфологически доказанный) I Б гр. ДУ.

*Сопутствующий диагноз:* Хронический вирусный гепатит С.

### **Задача № 3**

Больная С., 28 лет, жительница города N. Ранее туберкулезом не болела, контакт с больными туберкулезом отрицает. ВИЧ-инфекцию отрицает. Заболела остро, в течение недели появилась лихорадка до 39 °С, слабость, боль в правой половине грудной клетки на высоте вдоха, которая сменилась тяжестью и появилась одышка. Была госпитализирована в пульмонологическое отделение ОЛС.

При рентгенологическом обследовании выявлено гомогенное затемнение нижних отделов правого гемиторакса с косой нечеткой верхней границей до уровня третьего ребра. При проведении УЗИ правой плевральной полости выявлены признаки массивного плеврита. Пациентка консультирована фтизиатром, заподозрена туберкулезная этиология плеврита, переведена в противотуберкулезный стационар.

Объективный статус: Рост – 166 см, вес – 62 кг. Температура тела 38,8°С. Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным синдромом и дыхательной недостаточностью. При аускультации в нижних отделах правого легкого дыхание резко ослабленное, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС = PS = 110 ударов в минуту, АД = 120/70 мм рт. ст. Видимые слизистые розовые, влажные. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень по краю реберной дуги.

Выполнена плевральная пункция – получено 980 мл соломенно-желтой жидкости, при лабораторном исследовании – лим-

фоцитарный экссудат. В экссудате методом простой микроскопии КУМ не обнаружены, методом GeneXpert MTB/RIF обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, устойчивости к рифампицину не выявлено.

При обследовании: впервые выявлены антитела к ВИЧ, иммунный статус: CD4<sup>+</sup> лимфоциты – 338 клеток/мкл (15%), ВН – 38 000 копий/мл. Консультирована инфекционистом, выставлен диагноз ВИЧ-инфекции.

При томографическом обследовании через средостение выявлены признаки небольшого увеличения ВГЛУ бронхопульмональной группы справа. В мокроте методом простой микроскопии КУМ не обнаружены, методом GeneXpert MTB/RIF ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружены.

### **Вопросы:**

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов.
3. Имеются ли показания для назначения АРВТ, если да, то в какие сроки необходимо ее начать? Объясните Вашу тактику.
4. Ваши действия по коррекции ХТ, если инфекционист будет рекомендовать схему АРВТ с эфавирензом?

В дальнейшем (через 2 месяца) получен посев из плеврального экссудата 1+, культура чувствительна ко всем препаратам основного и резервного ряда.

5. Поставьте окончательный диагноз. Есть ли необходимость в коррекции ПТТ?

### **Ответ:**

*Предварительный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов справа (малый бронхоаденит). Туберкулезный экссудативный плеврит справа МБТ(–) (ДНК МБТ+). 1А гр. ДУ.

Режим ХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза: Н – 0,3; R – 0,6; Z – 1,5; E – 1,2. Назначен 1-й режим химиотерапии, так как туберкулез выявлен впервые, истории предшествующего лечения противотуберкулезными препаратами нет, сведений о контактах с больными МЛУ-ТБ нет.

АРВТ показана, т.к. исходное количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 350 клеток/мкл. Целесообразно АРВТ присоединить после хорошей адаптации к химиотерапии туберкулеза в течение двух месяцев. Назначение АРВТ в данной клинической ситуации не является экстренной, так как при таком уровне иммунодефицита нет угрозы развития других СПИД-индикаторных заболеваний.

При назначении в схеме АРВТ эфавиренза (ННИОТ) целесообразно R заменить на Rb в дозе 0,3 в сутки.

*Окончательный диагноз:* ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов справа (малый бронхоаденит). Туберкулезный экссудативный плеврит справа МБТ(+), ЛЧ, 1А гр. ДУ.

В коррекции ХТ не нуждается.

#### **Задача № 4**

Больной В., 44 г., житель города N. Туберкулез легких впервые был выявлен в 2007 г., без бактериовыделения. В 2007 г. АТ к ВИЧ не определялись. Основной курс лечения проводил амбулаторно, препаратами основного ряда. Исход – лечение завершено. Через год обострение туберкулезного процесса с бактериовыделением, назначена терапия одновременно основного и резервного ряда. В этот период впервые выявлены антитела к ВИЧ, диагностирована ВИЧ-инфекция. Пути инфицирования предположительно половой (рискованное сексуальное поведение). На учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом не состоял, АРВТ не получал. Через 2 месяца после начала повторного курса лечения получен результат ТЛЧ, культура устойчива к R, H, S, K. Пациент переведен на 4 режим лечения. Назначена схема ПТТ: Ofx – 0,8; Z – 2,0; E – 1,6; Am – 1,0; Pto – 0,75; ПАСК – 12,0; Rb – 0,3. Отмечал плохую переносимость терапии, лечение отменялось, многократно корректировалось, больной самостоятельно прервал лечение. В последующем лечился короткими сезонными курсами различными препаратами. В результате сформировался торпидно текущий хронический туберкулез с бактериовыделением.

Рост – 182 см, вес – 84 кг. Температура тела 37,2°C. Общее состояние относительно удовлетворительное. При аускультации в лёгких дыхание жесткое, диффузно рассеянные сухие хрипы. Сердечные тоны ясные, сокращения ритмичные. ЧСС = PS = 88 ударов в минуту, АД = 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

Больной госпитализирован в стационар. При обследовании: рентгенологически – верхняя доля левого легкого уменьшена в размерах с неоднородной инфильтрацией и наличием множественных полостей распада с толстыми стенками. В нижней доле и в правом легком множественные очаги отсева. CD4<sup>+</sup> лимфоциты – 649 клеток/мкл (28%), ВН – 12 000 копий/мл; в мокроте методом простой микроскопии найдены КУМ, методом GeneXpert

МТВ/RIE обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса. Выявлена устойчивость к рифампицину.

**Вопросы:**

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Подберите режим химиотерапии и дозы препаратов. Имеются ли показания для назначения АРВТ, если да, то в какие сроки необходимо ее начать? Объясните Вашу тактику.
3. Имеются ли ошибки в ведении больного?
4. Имеется ли связь первого обострения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией?
5. Возможно ли в данном случае излечение пациента?

В дальнейшем (через 2 месяца) получен посев (++) из мокроты, культура устойчива к R, H, E, S, Am, Km, Pto, Ofx, PAS.

6. Поставьте окончательный диагноз. Проведите коррекцию ранее назначенного режима ХТ.

**Ответ:**

*Предварительный диагноз:* Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации МБТ(+), МЛУ, 2А группа ДУ.

*Сопутствующий диагноз:* ВИЧ-инфекция, III стадия (субклиническая).

Учитывая наличие сведений о МЛУ МБТ на предшествующем этапе лечения, а также данные о бессистемном приеме пациентом препаратов основного и резервного ряда, постоянное бактериовыделение, в данном случае необходимо было начать лечение по IV режиму химиотерапии следующими препаратами: Sm Mfx Z Cs PAS Pto Clr. Антиретровирусная терапия, согласно российским рекомендациям, в настоящее время не показана, так как уровень иммуносупрессии более 350 клеток/мкл. Необходимо проводить иммунологический мониторинг количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов 1 раз в 3 месяца, если уровень CD4<sup>+</sup> лимфоцитов падает – ежемесячно, а при снижении CD4-клеток менее 350 в мкл присоединять АРВТ.

Ошибочная тактика ведения заключается в том, что при первом обострении до получения ТЛЧ нецелесообразно назначать одновременно препараты основного и резервного ряда, т.к. подобная тактика ведет к амплификации ЛУ МБТ. При назначении 4 режима нецелесообразно использовать рифабутин, так как в группе рифампицинов имеется практически 100% перекрестная устойчивость, из фторхинолонов необходимо отдавать предпочтение левофлоксацину (Lfx) или моксифлоксацину (Mfx), т.к. их проти-

вотуберкулезная активность значительно превосходит офлоксацин (Ofx).

Первое обострение туберкулезного процесса, вероятно, связано с транзиторным иммунодефицитом в период острой ВИЧ-инфекции (первый год после заражения). В дальнейшем ВИЧ-инфекция перешла в субклиническую стадию с компенсаторным повышением CD4<sup>+</sup> лимфоцитов.

Излечение возможно при обязательном наличии в схеме ПТТ Mfx и Lzd, соблюдения сроков предписанной химиотерапии и хирургического этапа лечения в период ОКЛ. Важно учитывать, что назначение V режима терапии будет оправдано только при формировании мотивации к лечению и наличия психосоциального сопровождения больного, неоднократно прерывавшего лечение.

*Окончательный диагноз:* Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации МБТ(+), ШЛУ (R, H, E, S, Am, Km, Pto, Ofx, PAS), 2А гр. ДУ.

*Сопутствующий диагноз:* ВИЧ-инфекция, III стадия (субклиническая).

После получения данных последнего ТЛЧ схема терапии нуждается в коррекции: необходимо в схему терапии ввести линезолид и отменить протионамид. Схема терапии: Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Clr/Imp. Фаза продолжения Mfx Z Cs/Trd Lzd [PAS].

### **Рекомендуемая литература**

1. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р.Валент, 2012. – 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. С. 377–394.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011. – № 3, Приложение. – 43 с.
3. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с.
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007 – 174 с.

### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4, мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.8. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) у больных ВИЧ-инфекцией»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – совершенствование знаний о клинических проявлениях, сроках и причинах развития ВСВИС. Отработка навыков лечебной тактики при развитии ВСВИС, проведение дифференциальной диагностики ВСВИС и прогрессирования туберкулеза.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- причины развития ВСВИС, проявившегося туберкулезом, и его диагностические критерии;
- лечебную тактику при развитии ВСВИС;
- дифференциальную диагностику ВСВИС и прогрессирование туберкулеза у больных сочетанной инфекцией;
- два клинических примера развития ВСВИС у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 4 темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

#### Вводная часть (60 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план семинара. Рекомендуется вспомнить определение ВСВИС, основные причины его развития, разобрать критерии парадоксального ВСВИС, связанного с ТБ, также обсудить подходы к дифференциальной диагностике ВСВИС и туберкулеза.

#### Основная часть (100 минут)

Ведущий семинара представляет два клинических наблюдения развития ВСВИС (выявляющего и парадоксального), каждое из которых заканчивается обсуждением диагноза, критериев, на основании которых процесс расценен как проявление ВСВИС, правильности выбранной диагностической и лечебной тактики (*представлена презентация в PowerPoint на компакт-диске*).

В ходе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

## **Заключение (20 минут)**

Обобщая дискуссию, ведущий семинара еще раз останавливается на диагностических критериях выявляющего и парадоксального ВСВИС, проявившегося туберкулезом, и резюмирует подходы к лечению при его развитии.

### **Информационный материал к семинару по модулю 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» теме 4.8. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы»**

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС; immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS) развивается у больных ВИЧ-инфекцией после начала антиретровирусной терапии (АРВТ). Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза. Считается, что течение туберкулеза при глубокой иммуносупрессии протекает латентно, а при восстановлении клеточного иммунитета «размаскировывается» проявлением яркой клинико-рентгенологической картины. Факторами риска развития ВСВИС у больных туберкулезом являются: раннее начало АРВТ (в течение первых шести недель после начала химиотерапии), генерализованный туберкулез, низкий уровень  $CD4^+$  лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка на момент начала АРВТ. Такие реакции обычно развиваются в первые три месяца после начала АРВТ, чаще в первый месяц. Риск ВСВИС выше при условии назначения АРВТ на фоне глубокого угнетения иммунитета, когда уровень  $CD4^+$  лимфоцитов ниже 100 клеток/мкл, а манифестация заболевания происходит в результате успешной АРВТ, при существенном снижении РНК ВИЧ в плазме крови и увеличении количества  $CD4^+$  лимфоцитов.

Туберкулез, как проявление ВСВИС, может протекать в виде усиления воспалительной реакции на проводимую противотуберкулезную терапию, и в этом случае он называется парадоксальным синдромом, связанным с туберкулезом. Если же восстановление иммунитета выявляет не диагностированный ранее туберкулез, то его называют выявляющим синдромом, связанным с туберкулезом. Ранее существовавшие критерии диагностики ВСВИС основывались на клинико-лабораторных данных и включали обязательное исследование уровня  $CD4^+$  лимфоцитов и РНК ВИЧ в плазме на фоне проводимой АРВТ. Для подтверждения парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом, необходимо было: наличие клинико-рентгенологического ухудшения течения туберкулеза; наличие хорошего ответа на проведение АРВТ (увеличение

количества  $CD4^+$  лимфоцитов, уменьшение в плазме РНК ВИЧ более чем  $1 \log_{10}$  копий/мл или конверсия реакции Манту из отрицательной в положительную); надежное исключение других состояний, которые могли бы объяснить имеющиеся клинические симптомы (например, неудача лечения туберкулеза или нежелательные лекарственные реакции).

Поскольку проведение затратных лабораторных исследований не всегда возможно, необходимо было пересмотреть имеющиеся критерии диагностики этого синдрома. Предпосылками к этому явились не только экономические соображения, но и следующие данные: во-первых, большинство случаев ВСВИС встречаются именно в первые месяцы от начала АРВТ, когда и происходит значительное снижение вирусной нагрузки; во-вторых, было показано, что не во всех случаях ВСВИС имеет место существенное увеличение количества  $CD4^+$  лимфоцитов, так как прирост их числа может запаздывать на некоторое время. На основании этого было высказано предположение, что показатели динамики вирусной нагрузки и  $CD4^+$  лимфоцитов не являются обязательными критериями для диагностики ВСВИС, связанного с туберкулезом. Другим важным дополнением к критериям диагностики ВСВИС явилось введение временных сроков для возникновения этого синдрома: первые три месяца от начала АРВТ, так как именно в этот отрезок времени происходит быстрое восстановление системы иммунитета.

В 2006 г. в Кампале (Уганда) были разработаны новые критерии диагностики парадоксального ВСВИС, которые могут быть применимы в странах как с низким, так и высоким уровнем доходов (табл. 1). Также были разработаны и критерии для выявляющего ВСВИС, связанного с туберкулезом: на момент начала АРВТ пациент не получал лечения по поводу туберкулеза и у него в первые три месяца АРВТ диагностирован активный туберкулез с выраженными воспалительными проявлениями.

Таблица 1

**Критерии парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом, у пациентов с подтвержденной ВИЧ-инфекцией**

№	Характеристика критерия
I	Туберкулез диагностирован перед началом АРВТ и отвечает критериям ВОЗ для диагностики случая туберкулеза легочной и внелегочной локализации
II	Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом АРВТ (уменьшение общих и/или респираторных симптомов туберкулеза)
III	Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 месяцев от начала АРВТ или возобновления АРВТ после перерыва или смены режима АРВТ вследствие неудачи лечения
IV	Клинические критерии (обязательно присутствие по крайней мере одного большого или двух малых критериев). <b>Большие критерии ВСВИС:</b> появление новых или увеличение имеющихся лимфатических узлов, натечных абсцессов или других локальных поражений (например, туберкулезного артрита); появление новых или ухудшение имеющихся симптомов туберкулеза (по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или КТ/МРТ); появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов; появление новых или ухудшение течения имеющихся серозитов (плеврита, асцита, перикардита) <b>Малые критерии ВСВИС:</b> появление новых или ухудшение имеющихся общих симптомов туберкулеза (например, лихорадка, потливости); появление новых или ухудшение имеющихся респираторных симптомов туберкулеза (кашля, одышки); появление новых или ухудшение имеющихся абдоминальных симптомов, связанных с перитонитом, гепатомегалией, спленомегалией, внутрибрюшной лимфаденопатией
V	Обязательное исключение альтернативных состояний и заболеваний: неудача лечения туберкулеза; плохая приверженность к лечению туберкулеза; другие вторичные заболевания; нежелательные реакции лекарственных препаратов

Синдром почти всегда купируется на фоне продолжающейся терапии (ПТТ и АРВТ), но в случае тяжелых симптомов может потребоваться дополнительная противовоспалительная терапия. Обычно нетяжелые формы ВСВИС требуют симптоматического лечения нестероидными противовоспалительными препаратами с продолжением противотуберкулезной антиретровирусной терапии. Хотя никакое специфическое лечение тяжелых реакций не рекомендовано, есть наблюдения улучшения состояния пациентов при приеме глюкокортикостероидов коротким курсом. Клинические проявления ВСВИС необходимо дифференцировать с истинным прогрессированием туберкулеза ввиду, например, неадекватной этиотропной терапии. В таблице 2 представлены дифференциально-диагностические критерии ВСВИС и прогрессирования туберкулеза.

Важно акцентировать внимание слушателей на необходимости использования всех возможностей для выявления возбудителя и определения ТЛЧ (исследовать различный диагностический мате-

риал ускоренными методами молекулярной и культуральной диагностики). По результатам ТЛЧ проводить коррекцию ПТТ.

Таблица 2

**Дифференциально-диагностические критерии ВСВИС  
и прогрессирования туберкулеза**

Критерий	ВСВИС	Истинное прогрессирование ТБ
Клинические	Четкая связь ухудшения состояния с началом АРВТ; яркая манифестация ухудшения состояния: фебрильная лихорадка, периферическая лимфаденопатия, серозиты, появление новой локализации ТБ	Нет связи с началом АРВТ; прогрессирование процесса клинически малозаметно, чаще выявляется при рентгенологическом обследовании
Рентгенологические	Значительное увеличение объема милиарной диссеминации; развитие плеврита, перикардита; значительное увеличение ВГЛУ; появление нового фокуса воспаления в легочной ткани	Увеличение имеющегося объема поражения (инфильтрации, появления дополнительных очаговых теней, появления, или увеличение деструктивных изменений)
Иммунологические и вирусологические	Развивается на фоне глубокой ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии (чаще CD4 менее 100 клеток/мкл) и высоком уровне ВН (чаще более 1 млн копий/мл); На фоне терапии в течение 1–3 месяцев выраженная вирусологическая (в большей степени) и иммунологическая эффективность	Нет связи прогрессирования ТБ процесса и исходных иммунологических и вирусологических данных; на фоне АРВТ более характерна замедленная динамика прироста CD4-клеток и снижения ВН (ввиду истинного прогрессирования ТБ процесса)

**Клинический пример 1**

Больной М., 44 г., житель г. Москвы, образование высшее, работает, поступил в инфекционное отделение туберкулезной больницы 13.07.2010 с жалобами на повышение температуры тела до 39°С в течение двух недель, общую слабость, потливость, отсутствие аппетита, умеренно выраженный малопродуктивный кашель, одышку.

Из анамнеза заболевания известно, что ранее туберкулезом не болел, ухудшение общего самочувствия стал отмечать с февраля 2010 г. в виде слабости, повышения температуры тела сначала до субфебрильных, затем до фебрильных цифр, беспокоило отсутствие аппетита, прогрессирующее снижение массы тела (на 13 кг за три месяца). В мае 2010 г. при обследовании в поликлинике общей лечебной сети, впервые были обнаружены антитела к ВИЧ. Пациент обратился в территориальный Центр по профилактике и

борьбе со СПИДом, где ему был установлен диагноз ВИЧ-инфекции. Путь инфицирования предположительно половой, имел сексуальные контакты с мужчинами. Из сопутствующих заболеваний – хронический гепатит С. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, стала нарастать одышка и 02.06.2010 он был госпитализирован в инфекционную больницу, где была диагностирована пневмоцистная пневмония на фоне выраженной иммуносупрессии. Иммуный статус от 03.06.2010: количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов – 17 клеток/мкл (2%), CD8<sup>+</sup> лимфоцитов 530 клеток/мкл (63%), соотношение CD4/CD8 = 0,03, уровень РНК ВИЧ в плазме 231 010 копий/мл. Рентгенологически на обзорной рентгенограмме ОГК от 04.06.2010 в средне-нижних отделах правого легкого определялось затемнение интерстициального типа.

Пациент получал лечение по поводу пневмоцистной пневмонии триметоприм-сульфаметоксазолом (бисептолом). С 04.06.2010 начата АРВТ по схеме комбивир (ламивудин и зидовудин) и калетра (лопинавир/ритонавир). Через две недели АРВТ отмечена положительная динамика клинической симптоматики и рентгенологической картины: купирование проявлений интоксикационного синдрома и одышки, частичное рассасывание интерстициальной пневмонии справа.

Через три недели АРВТ вновь отмечено ухудшение состояния больного: появление лихорадки до 39°С, нарастание слабости. На рентгенограмме – выраженная отрицательная динамика в виде расширения тени правого корня, его неструктурность, появления массивной прикорневой инфильтрации и единичных очаговых теней в верхних отделах правого легкого.

При оценке показателей системы иммунитета через четыре недели АРВТ была обнаружена значительная положительная динамика прироста количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов – 181 клетка/мкл (9%), CD8-лимфоцитов 295 (65%), соотношение CD4/CD8 = 0,14. Уровень РНК ВИЧ в плазме снизился до 295 копий/мл. Пациент консультирован фтизиатром, заподозрена туберкулезная этиология процесса и 13.07.2010 больной госпитализирован в туберкулезную больницу.

Данные объективного обследования при поступлении: рост – 182 см, вес – 72 кг. Общее состояние средней тяжести, за счет интоксикационного синдрома, больной правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, периферических отеков нет. Видимые слизистые оболочки не изменены. Грудная клетка пра-

вильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими определяется легочной звук. При аускультации выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД = 125/80 мм рт. ст. ЧСС = 80/мин. Живот мягкий при пальпации безболезненный во всех отделах. Край печени при пальпации на 4 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ крови: Нб – 90 г/л, эр.  $2,7 \cdot 10^{12}$ /л,  $6,3 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 36 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,4 ммоль/л, общий билирубин 4,3 мкм/л, аспаратаминотрансфераза 18,4 ед/л, аланинаминотрансфераза 21,0 ед/л. При фибробронхоскопии обнаружены признаки атрофического бронхита, выявлены косвенные признаки увеличенных бронхо-пульмональных лимфатических узлов. При исследовании материала браш-биопсии методом ПЦР выявлена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии и посева МБТ не обнаружены.

На основании клинической и рентгенологической картины, данных лабораторного обследования больному был установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне АРВТ. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным поражением МБТ(–), (ДНК МБТ+). Пневмоцистная пневмония в фазе реконвалесценции.

Больному была назначена интенсивная фаза противотуберкулезной терапии по 1 режиму (рифабутин – 0,15, изониазид – 0,6, пиперазинид – 2,0, этамбутол – 1,6), продолжена АРВТ и профилактический прием бисептола. Через две недели комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии отмечена положительная динамика: уменьшение и затем полное исчезновение симптомов интоксикации. Бактериовыделение отсутствовало весь период наблюдения. Через три месяца лечения исчезли лабораторные признаки анемии. Рентгенологически: через два месяца противотуберкулезной терапии отмечена положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в правом легком, а через четыре месяца – практически полное рассасывание воспалительных изменений и значительное улучшение структуры корня. ОКЛ закончен – «курс лечения эффективный». Период наблюдения после ОКЛ – 2 года, без рецидива.

Через 12 недель АРВТ отмечена существенная положительная динамика прироста количества  $CD4^+$  лимфоцитов – 206 клеток/мкл (12%). Количество  $CD8^+$  лимфоцитов составило 1047 кле-

ток/мкл (61%), а соотношение CD4/CD8 = 0,2. Уровень РНК ВИЧ в плазме – 236 копий/мл.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует нетипично острое развитие туберкулезного процесса на фоне успешной антиретровирусной терапии, которое было расценено как проявление выявляющего синдрома восстановления иммунной системы. В дальнейшем, в результате эффективной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии была достигнута выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика.

### **Ведущий семинара обсуждает с аудиторией:**

#### **1. Формулировку диагноза:**

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне АРВТ. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным поражением МБТ(–), (ДНК МБТ+). Пневмоцистная пневмония в фазе реконвалесценции.

#### **2. Правомочность в данной клинической ситуации расценивать состояние как ВСВИС.**

**Ответ:** Состояние расценено как ВСВИС на основании:

- изначально выраженная иммуносупрессия (CD4 – 17 клеток/мкл) и высокая вирусная нагрузка (231 010 копий/мкл);
- четкая связь клинико-рентгенологического ухудшения с началом АРВТ (первый месяц);
- выраженная иммунологическая и вирусологическая эффективность АРВТ через месяц терапии, которая совпала с клиническим ухудшением.

Обсуждается диагностическая и лечебная тактика.

#### **3. Правильно ли выбран режим стартовой ПТТ?**

**Ответ:** Да, так как туберкулез впервые выявленный и указаний на наличие контакта с больным МЛУ нет

#### **4. Почему назначен Rb в дозе 0,15?**

**Ответ:** Потому что в схеме АРВТ есть ингибитор протеазы – калетра (Лопинавир + Ритонавир).

#### **5. Почему в данном клиническом случае не добавлен к лечению курс НПВП или преднизолона?**

**Ответ:** Потому что получен хороший клинический эффект на противотуберкулезной терапии.

### **Клинический пример 2**

Больной М., 31 г., житель г. Москвы, образование среднее, официально не работает, поступил в туберкулезную больницу 30.10.2008 с жалобами на лихорадку до 40°С, общую слабость, боли

в животе, неустойчивый стул, снижение массы тела (на 16 кг за полтора месяца).

Из анамнеза заболевания выяснено, что туберкулезом ранее не болел. ВИЧ-инфекция у пациента впервые диагностирована в 1999 г. Путь инфицирования – употребление внутривенных психоактивных веществ. На учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом состоит, но наблюдался и обследовался не регулярно, АРВТ не получал. Плановое флюорографическое обследование проходил много лет назад. Из сопутствующих заболеваний – хронический вирусный гепатит С.

Заболел полтора месяца назад подостро. Появилась фебрильная температура, непостоянные, умеренные боли в мезогастральной области, понос до 3–5 раз в день, стал терять в весе. 20.10.2008 был госпитализирован в инфекционную больницу, где на основании проведения лучевого обследования и наличия болевого абдоминального синдрома заподозрен туберкулез легких и органов брюшной полости, и 30.10.2008, после консультации фтизиатра, больной был переведен в туберкулезную больницу.

Данные объективного обследования при поступлении: рост – 172 см, вес – 47 кг. Общее состояние тяжелое, обусловленное интоксикационным синдромом. Пациент правильного телосложения, истощен. Кожные покровы с землистым оттенком, периферические лимфатические узлы не увеличены, периферических отеков нет, температура тела 39,6°C. Грудная клетка правильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии обнаруживается легочной звук, при аускультации дыхание жесткое, хрипов не выслушивается. ЧДД = 20/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД = 110/70 мм рт. ст., ЧСС = 100 ударов в минуту. Язык обложен серым налетом. Живот правильной формы, не увеличен в объеме, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации определяется неотчетливая болезненность в эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень увеличена на 2 см.

Общий анализ крови: Нв 108 г/л, эр.  $4,3 \cdot 10^{12}$ /л,  $5,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 26 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,8 ммоль/л, общий билирубин 7,98 мкм/л, АЛТ 46 ед/л, АСТ 38 ед/л. В мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ(++), в дальнейшем получен посев 2+, культура чувствительна ко всем АБП (основного и резервного ряда). Реакция Манту – отрицательная. Иммунологический статус от 23.10.2008 (в инфекционной больнице): количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов 78 клеток/мкл (5%),

CD8<sup>+</sup> лимфоцитов 1280 клеток/мкл (80%), соотношение CD4/CD8 = 0,06, вирусная нагрузка – 1 120 000 копий/мл.

На обзорной рентгенограмме ОГК от 30.10.2008 – преимущественно в верхних и субкортикальных отделах определяется мелкоочаговая мономорфная диссеминация.

Больному назначена интенсивная фаза противотуберкулезной терапии по 1 режиму (рифампицин – 0,45 внутривенно капельно, изониазид – 0,3 внутривенно капельно, пиразинамид – 1,0, этамбутол – 0,8), к лечению добавлен бисептол в профилактической дозе по 960 мг через день. На фоне консервативного лечения боли в животе не нарастали, но полностью болевой синдром не был купирован и 12.11.2008 выполнена диагностическая видеолапароскопия. При ревизии внутренних органов выявлены: множественные мелкие бугорки серого цвета на брюшине и сальнике; в области левой подвздошной ямки к передней брюшной стенке сальник припаян; видимые части тонкой и толстой кишки визуально не изменены. При гистологическом исследовании операционного материала (сальника) выявлены казеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы без гигантоядерных клеток и незначительным лимфоцитарным валом, при иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала с мышинными моноклональными антителами *Myc. Tuberculosis* обнаружены МБТ.

При сопоставлении клинико-лучевой картины и данных лабораторного обследования выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия VI В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Милиарный туберкулез легких МБТ(+). Бугорковый туберкулез брюшины и сальника (морфологически доказанный). Сопутствующий диагноз: хронический вирусный гепатит С.

На фоне противотуберкулезной и симптоматической терапии отмечена положительная динамика в виде послабления лихорадки до субфебрильных цифр, уменьшения слабости, болевого абдоминального синдрома, нормализации стула. Через 6 недель после начала противотуберкулезной терапии к лечению добавлена антиретровирусная терапия по схеме: ламивудин, ставудин, эфавиренз.

Через 10 дней после начала АРВТ вновь отмечено ухудшение состояния больного: появление лихорадки до 39,5°С, нарастание слабости. Рентгенологически через три недели после начала АРВТ выраженная отрицательная динамика в виде значительного нарастания диссеминации в легких.

При оценке показателей системы иммунитета через четыре недели АРВТ была обнаружена значительная положительная дина-

мика прироста количества  $CD4^+$  лимфоцитов – 317 клеток/мкл (16%);  $CD8^+$  лимфоцитов – 1465 (74%), соотношение  $CD4/CD8 = 0,31$ . Уровень РНК ВИЧ в плазме снизился до 276 копий/мкл.

К лечению добавлен курс нестероидной противовоспалительной терапии, продолжена АРВТ. В дальнейшем состояние больного было без ухудшения, интоксикационный синдром стойко купирован через три месяца после начала ПТТ и через полтора месяца после АРВТ. Бактериовыделение прекратилось через месяц лечения, рентгенологически отмечалась очень медленная, но положительная динамика, и через восемь месяцев лечения отмечено практически полное рассасывание диссеминации в легочной ткани.

Через 12 недель АРВТ отмечена существенная положительная динамика прироста количества  $CD4^+$  лимфоцитов – 459 клеток/мкл (26%). Количество  $CD8^+$  лимфоцитов составило 1111 клеток/мкл (63%), а соотношение  $CD4/CD8 = 0,41$ . Уровень РНК ВИЧ в плазме  $<40$  копий/мл. Через шесть месяцев АРВТ количества  $CD4^+$  лимфоцитов – 487 клеток/мкл (27%), вирусная нагрузка не определялась. Пациент в удовлетворительном состоянии через восемь месяцев терапии выписан на амбулаторный этап лечения. ОКЛ закончен – «курс лечения эффективный». Дальнейшую судьбу пациента отследить не удалось.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует ухудшение течения туберкулезного процесса на фоне успешной АРВТ, которое было расценено как проявление парадоксального синдрома восстановления иммунной системы. В дальнейшем, в результате эффективной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии, была достигнута выраженная положительная клинико-рентгенологическая и иммунологическая динамика.

#### **Ведущий семинара обсуждает с аудиторией:**

1. Формулировку диагноза.

ВИЧ-инфекция, стадия VI В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Милиарный туберкулез легких МБТ(+). Бугорковый туберкулез брюшины и сальника (гистологически доказанный). Сопутствующий диагноз: хронический вирусный гепатит С.

2. Правомочность в данной клинической ситуации расценивать состояние как ВСВИС?

**Ответ:** Состояние расценено как ВСВИС на основании:

- изначально выраженная иммуносупрессия ( $CD4^+$  – 78 клеток/мкл) и высокая вирусная нагрузка (1 200 010 копий/мл);

- четкая связь клинико-рентгенологического ухудшения с началом АРВТ (первый месяц);
- выраженная иммунологическая и вирусологическая эффективность АРВТ через месяц терапии, которая совпала с клиническим ухудшением.

Обсуждается диагностическая и лечебная тактика.

3. Правильно ли выбран режим стартовой ПТТ?

**Ответ:** Да, так как туберкулез впервые выявленный и указаний на наличие контакта с больным МЛУ нет.

4. Почему в схеме лечения оставлен рифампицин?

**Ответ:** Потому что в схеме АРВТ нет ингибитора протеазы, а эфавиренз (ННИОТ) можно назначать с рифампицином в среднетерапевтической дозировке.

### Рекомендуемая литература

1. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р.Валент, 2012. – 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. С. 377–394.
2. Meintjes G., Lawn S. D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – *Lancet Infect Dis*, 2008. – Vol. 8. – P. 516–523.
3. Кравченко А.В., Зими́на В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы, 2011. – № 1. – С. 58–64.
4. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров ФА. И соавт. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. – *Инфекционные болезни*, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–22.
5. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012. – 45 с.

### Материально-техническое обеспечение

Флип-чарт, маркеры, мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка, бумага формата А4.

## Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

### Тема 4.9. «Ведение сложных больных»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование современных представлений о проведении химиотерапии у больных с сопутствующей патологией и тяжелыми побочными реакциями.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- клинические случаи больных МЛУ-туберкулезом с сопутствующей патологией и побочными реакциями.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекций, семинаров, практического занятия и самоподготовки по темам 4.1.–4.8. модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

#### Вводная часть (10 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план.

#### Основная часть (130–140 минут)

Ведущий представляет клинические случаи по теме семинара (*представлена презентация в PowerPoint на компакт-диске*) и предлагает обсудить проблемы, возникшие при проведении химиотерапии представленных больных.

#### Заключительная часть (20–30 минут)

Рекомендуется посвятить ответам на вопросы и подведению итогов изучения модуля 4.

#### Материально-техническое обеспечение

Флип-чарт, маркеры, мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка, бумага формата А4.

## **Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей плана мониторинга и предупреждения побочных реакций и его значение в успешном завершении курса химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- особенности клинического и лабораторного мониторинга побочных реакций;
- тактику врача по предупреждению побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю 5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости».

#### **Вводная часть (10 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить понятия «нежелательные явления», «побочные реакции», а также основные побочные реакции, возникающие при назначении того или иного противотуберкулезного препарата.

#### **Основная часть (160 минут)**

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается составить план мониторинга побочных реакций и выбрать препараты для предупреждения побочных реакций для больных МЛУ – туберкулезом при назначении различных комбинаций противотуберкулезных препаратов резерва и основных препаратов – пиразинамида и этамбутола. Далее задание усложняется – рассматриваются изменения плана мониторинга побочных реакций и перечня препаратов для предупреждения побочных реакций при различных сопутствующих заболеваниях у больных МЛУ-туберкулезом (например: сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, эпилепсия,

хронический гепатит, хронический гастрит, хронический панкреатит, алкоголизм, шизофрения, хронический отит, хронический пиелонефрит и т.д.). В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

### **Заключение (10 минут)**

В заключение ведущий семинара подчеркивает, что соблюдение плана мониторинга и предотвращения побочных реакций необходимо для улучшения переносимости препаратов больными в период химиотерапии МЛУ-туберкулеза и успешного завершения курса лечения.

#### **Краткий информационный материал к семинару модуля 5 «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза» темы 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций»**

Перед началом лечения традиционно проводится сбор анамнеза и осмотр больного, целью которого является оценка исходного состояния пациента и поиск заболеваний и состояний, которые могут способствовать появлению побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва. К их числу относятся сахарный диабет, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания печени, нарушения функции щитовидной железы, психические аномалии, наркотическая или алкогольная зависимость, ВИЧ-инфекция, беременность, лактация и другие. Лабораторное обследование и при необходимости консультации других специалистов позволяют подтвердить или опровергнуть наличие этих заболеваний или состояний. Мониторинг побочных реакций должен быть более интенсивным у пациентов с ранее существовавшими или вновь идентифицированными при обследовании предпосылками к плохой переносимости препаратов.

Предупреждение побочных реакций должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно инструктирован о возможных побочных реакциях, вызываемых назначенными ему препаратами.

Тщательный мониторинг за больными в процессе химиотерапии необходим не только для оценки эффективности химиотерапии, но и для своевременного выявления побочных реакций на препараты второго ряда. Возможность ежедневного мониторинга побочного действия является одним из главных достоинств контролируемого лечения по сравнению с самоконтролем за приемом препаратов при МЛУ-туберкулезе.

Большинство побочных реакций 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. Медицинские сестры, контролирующие лечение, должны иметь опыт выявления обычных симптомов побочного действия (сыпь, тошнота и рвота, психические отклонения типа психозов и депрессии, возбуждения, суицидальных мыслей). Следует учитывать возможность нарушения слуха (ототоксические реакции), желтухи, периферической нейропатии и электролитных сдвигов (судороги и подергивание мышц). Медицинские работники, контролирующие лечение, должны уметь преодолевать простые побочные реакции и ориентироваться в состояниях, когда пациента следует направить к медицинской сестре или к врачу.

Лабораторный мониторинг не оценим при выявлении преимущественно скрытых побочных реакций. Ниже приведены рекомендации по минимальной частоте выполнения обязательных лабораторных исследований:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных препаратов;
- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных препаратов;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протинамида и/или ПАСК;
- уровень мочевой кислоты ежемесячно;
- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении инъекционных препаратов резерва.

Более частое проведение подобных исследований может быть рекомендовано у больных с повышенной степенью риска возникновения побочной реакции.

Нефротоксические реакции являются обычным осложнением при инъекционном введении как аминогликозидов, так и капреомицина. Эти побочные реакции имеют скрытый характер (т.е. не

обнаруживаются при опросе больных и при физикальном обследовании) на начальном 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 туберкулеза предусматривают, по меньшей мере, ежемесячный контроль этого показателя. Пациенты с анамнестическими указаниями на заболевания почек (в том числе с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией), больные пожилого возраста, а также с любыми симптомами почечной патологии — все они подлежат более частому контролю уже с самого начала лечения. Определение скорости клубочковой фильтрации способно помочь в установлении степени риска нефротоксических реакций у таких пациентов.

Нарушения состава электролитов считается типичным осложнением при назначении аминогликозидов и полипептида (особенно капреомицина). Это осложнение обычно развивается после нескольких месяцев лечения и имеет обратимый характер при перерыве в назначении препарата. Начальные этапы процесса сдвигов в составе электролитов часто остаются скрытыми, они легко устраняются. Поэтому уровень калия в крови необходимо контролировать не реже раза в месяц, особенно у пациентов с высокой степенью риска, а также у всех, получающих капреомицин.

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 в сыворотке крови. Совместное назначение ПАСК и этионамида способно вызывать гипотиреоз у 10% больных. Симптомы этого осложнения могут быть слабыми, поэтому при скрининге гипотиреоза следует определять уровень ТТГ в сыворотке после 6–9 месяцев химиотерапии, повторяя это исследование каждые последующие 6 месяцев при нарастании клинической симптоматики. Дозировка гормона при заместительной терапии определяется величиной его уровня в сыворотке крови.

Противотуберкулезные препараты второго ряда чаще вызывают побочные реакции, чем препараты первого ряда. Предупреждение подобных осложнений вполне доступно даже при скудных ресурсах. Оно должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно инструктирован о возможных побочных реакциях, вызываемых назначенными ему препа-

ратами и о сроках сообщения о них лицу, контролирующему процесс химиотерапии.

Знание процентных показателей возникновения различных побочных реакций также полезно для врача-фтизиатра, т.к. позволяет ориентироваться в ожидаемой частоте побочных реакций. Так, побочные реакции чаще всего наблюдаются у больных, получавших одновременно ПАСК и этионамид (признаки гипотиреоза – более чем у 3,5% больных).

*Таблица*

**Частота характерных побочных реакций у 818 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, наблюдавшихся в пяти центрах выполнения программ (1)**

Побочные реакции	Число больных (%)
Тошнота/рвота	268 (32,8)
Диарея	173 (21,1)
Артралгия	134 (16,4)
Головокружение	117 (14,3)
Нарушения слуха	98 (12)
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	9 (1,2)

Быстрое выявление, диагностика и лечение побочных реакций имеют очень важное значение, даже если эти реакции не представляют особой опасности. У больных может появляться чувство страха и возбуждение по поводу побочных эффектов, если они не понимают причин их возникновения. Эти эмоции, в свою очередь,

способны усилить тяжесть побочных реакций, особенно тошноты и рвоты. Длительный период времени без медицинской оценки этого состояния создает ощущение изоляции и заброшенности медицинской службой.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) 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.

Препараты с плохой переносимостью (этионамид/протионамид, циклосерин, ПАСК) назначают постепенно, а дозы дробят на несколько приемов.

Сроки и интенсивность мониторинга, методы его проведения, побочные реакции на препараты второго ряда – всё это является неизменным компонентом контрольных программ по лекарственно-устойчивому туберкулезу. Неполноценное ведение больных с побочными реакциями повышает риск прекращения лечения или его нерегулярное проведение, что способно стать причиной смерти или длительного заболевания.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. – С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. – С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011 – 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977, – 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004–208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – Lancet 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)

7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Shin S.S., Mishustin S.P., Andreev Y.G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза

### Тема 5.3. «Купирование побочных реакций»

*Количество аудиторных часов – 2*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – изучение способов и алгоритма купирования побочных реакций, роль в успешном завершении курса химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- клинические случаи;
- алгоритм купирования побочных реакций;
- тактику врача по купированию побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва;

Рекомендуется отработать следующий практический навык:

- предупреждение и купирование побочных реакций.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю 5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости», семинарском занятии по теме 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций».

#### Вводная часть (5 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии.

#### Основная часть (80 минут)

Ведущий представляет клинические случаи по побочным реакциям противотуберкулезных препаратов. *Примеры клинических случаев представлены в презентации PowerPoint на компакт-диске.* Затем ведущий предлагает группе обсудить следующие вопросы:

1. Какая побочная реакция развилась у больного?
2. Какой(ие) противотуберкулезный(ые) препарат(ы) мог(ли) ее вызвать?
3. Какое дополнительное обследование требуется в таком случае?
4. Какие меры надо предпринять для купирования побочной реакции?

В ходе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления. Таким образом обсуждается алгоритм действий врача по купированию наиболее часто встречающихся побочных реакций.

### **Заключение (5 минут)**

Неполноценное ведение больных с побочными реакциями повышает риск прекращения лечения или перерывов, что может привести к нарастанию спектра лекарственной устойчивости возбудителя, смерти больного или хронизации туберкулезного процесса. Правильная врачебная тактика по купированию побочных реакций позволяет не допустить этого. Полностью прекращать химиотерапию приходится лишь в редких случаях.

#### **Краткий информационный материал к семинару модуля 5 «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза» темы 5.3. «Купирование побочных реакций»**

##### **Алгоритм купирования НЯ**

Алгоритм купирования НЯ складывается из следующих шагов:

1. Непосредственное устранение НЯ по стандартным схемам.
2. Уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной НЯ.
3. Отмена препарата.

Если побочные реакции 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 режима химиотерапии снижают её эффективность. Некоторые из побочных реакций могут ослабеть или исчезнуть со временем, и пациент может оказаться способным продолжить назначенное лечение при соответствующей мотивации.

Побочное действие большинства препаратов резерва в значительной степени зависит от их дозировки. Снижение дозы рекомендованного препарата является ещё одним из способов преодоления побочных реакций. Его применение оправдано только при условии, что сниженная доза всё же обеспечит адекватную концентрацию препарата в сыворотке крови и не скомпрометирует режим 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 ещё уменьшая дозировку, можно ухудшить эффективность терапии. Поэтому следует прилагать все возможные усилия для сохранения дозировок, адекватных весу пациента, избегая снижения дозы более, чем на один весовой класс. Если не установлено, какой препарат вызывает неблагоприятную реакцию, дозы каждого препарата уменьшают последовательно, пока не будет выявлен препарат, вызывающий реакцию. В этом случае при уменьшении дозы следующего препарата доза предыдущего препарата должна быть возвращена к исходной. Если снижение доз отдельных препаратов не приводит к уменьшению реакции, может потребоваться одновременное уменьшение доз всех используемых препаратов.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) 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.

Психосоциальная поддержка является важным фактором в преодолении побочных реакций. Она приобретает самую важную роль в работе сотрудников, контролирующих аккуратность приема больными химиопрепаратов. Эти сотрудники объясняют пациентам характер побочных реакций, стимулируя их продолжать терапию. Групповая поддержка пациентов служит ещё одним из путей обеспечения больных психосоциальной помощью.

При возникновении аллергических реакций тактика врача должна быть различной в зависимости от степени тяжести реакции. При наличии зуда — лечение продолжают на фоне антигистаминных препаратов. При крапивнице — препараты отменяются, назначаются антигистаминные, а после исчезновения симптомов возобновляют прием препаратов с постепенным увеличением дозы. При тяжелых реакциях (анафилаксия, отек Квинке) необходима отмена препаратов и назначение кортикостероидов и антигистаминных. При возобновлении химиотерапии препарат, вызвавший реакцию, должен быть заменен другим.

**Анафилаксия** является одной из наиболее тяжелых форм лекарственной аллергии, хотя встречается исключительно редко. Чрезвычайно важно, чтобы диагностировать и купировать анафилактические реакции умели все работники, оказывающие медицинскую помощь больным МЛУ-ТБ. Анафилаксия развивается в течение нескольких минут после введения аллергена и имеет следующие типичные проявления: симптомы обструкции дыхатель-

ных путей, стридор, свистящее дыхание, отек языка, ощущение «комка» в горле, охриплость. Этим симптомам могут сопутствовать шок, кожный зуд, крапивница (с ангионевротическим отеком или без него), тошнота, рвота, судороги и диарея. При анафилаксии необходимо принять срочные меры по поддержанию жизненно важных функций, восстановлению проходимости дыхательных путей и стабилизации кровообращения, ввести адреналин и немедленно госпитализировать больного. Другие тяжелые аллергические реакции могут развиваться в период от нескольких дней до нескольких недель после введения препарата. Сыпь, лихорадка и гепатит являются тяжелыми аллергическими реакциями, которые могут быть вызваны химиотерапией. Еще одним побочным действием ряда противотуберкулезных препаратов является синдром Стивенса-Джонсона. Он характеризуется некрозом эпидермиса и, в 90% случаев, поражением слизистых оболочек. При развитии любой из перечисленных аллергических реакций следует прекратить прием всех противотуберкулезных препаратов. Лечение аллергических реакций включает, помимо указанного выше адреналина, кортикостероиды и антигистаминные препараты. Крайне важно определить, какой именно препарат вызвал аллергическую реакцию. После улучшения состояния больного антибактериальную терапию можно возобновить, последовательно добавляя препараты с постепенным увеличением их дозировок, причем первым назначают наиболее вероятный аллерген (т.н. «провокационная проба»). Эту методику не следует использовать для препаратов, которые могли вызвать анафилактическую реакцию. В редких случаях вызвавший анафилаксию препарат можно вводить по схеме десенсибилизации, в стационарных условиях под пристальным наблюдением врача с опытом работы в области аллергологии и иммунологии. Десенсибилизацию проводят только в тех случаях, когда выбор других способов лечения чрезвычайно ограничен. При тяжелых реакциях необходимо применять меньшие дозы и в течение более длительного периода.

**Депрессия** клинически проявляется рядом симптомов, сохраняющихся в течение более двух недель и препятствующих нормальному физиологическому и социальному функционированию индивида. К ним относят подавленное настроение, потерю интереса к любимым занятиям, упадок сил, снижение психомоторных реакций (замедление речи, мышления, движений), нарушения сна и аппетита, чувство вины, беспомощности или безнадежности, утрату способности сосредоточиться. Возможны психозы или мысли о са-

моубийстве. При приеме Cs, H, Eto и Amx у больных описаны изменения настроения, в то время как состояние депрессии связывают в первую очередь с приемом Cs. Причинами депрессий могут явиться также психосоциальные раздражители (в том числе нищета, социальное отчуждение, насилие в семье), гипотиреоз, алкогольная или наркотическая зависимость (включая прием бензодиазепинов). Депрессивные состояния перед началом курса лечения чаще встречаются у хронических больных. В то же время хорошо известно, что социальное отчуждение больных ТБ часто обостряет у них чувство отчуждения и собственной ничтожности.

При определении подходов к лечению больного в состоянии депрессии следует исследовать другие причины или факторы, способствующие развитию депрессии, в том числе различные психосоциальные раздражители. Необходимо использовать традиционные методы психотерапии, включая группы поддержки, где медицинскому работнику отводится ключевая роль в проведении интенсивного наблюдения и поддержке больного и его семьи.

При проявлениях у больного суицидальных настроений, угрожающих безопасности окружающих крайней степенью агрессивности, необходимо принять срочные меры и рассмотреть вопрос о госпитализации. При необходимости можно также начать лечение антидепрессантами. Необходимость прекращения приема противотуберкулезных препаратов в связи со стойкой депрессией возникает крайне редко.

**Нарушения электролитного обмена.** Хотя при пониженном содержании калия и магния в сыворотке крови симптомы часто отсутствуют, иногда у больных может появиться чувство усталости, боли в мышцах, судороги, ощущения жжения и зуд, слабость в нижних конечностях, психологическая и поведенческая неуравновешенность, сонливость и спутанность сознания. Более тяжелые нарушения могут привести к тетании, параличу и сердечной аритмии с угрозой для жизни больного. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать уровень электролитов у больных, теряющих жидкости в связи с частой рвотой и/или диареей, а также у всех пациентов, получающих парентеральные противотуберкулезные препараты. Потери электролитов чаще обусловлены приемом капреомицина. Объем общих потерь калия ( $K^+$ ) и магния ( $Mg^{++}$ ) может быть намного выше, о чем можно судить по их уровню в сыворотке крови.

Гипокалиемия (содержание калия в сыворотке менее 3,5 мэкв/л) и гипوماгнемия (содержание магния в сыворотке менее 1,5 мэкв/л)

достаточно часто наблюдаются у больных, проходящих лечение по поводу МЛУ-ТБ, и обуславливаются следующими причинами:

- нарушением реабсорбции электролитов вследствие прямого воздействия аминогликозидов и капреомицина на почечные канальцы;
- рвотой и диареей.

После установления диагноза гипокалиемии или гипомагниемии следует:

- провести лечение лежащих в их основе причин, таких, как рвота и диарея;
- по возможности прекратить прием способных вызвать сердечную аритмию препаратов (таких, как дигоксин, трициклические антидепрессанты);
- провести электрокардиограмму у больных со значительными нарушениями электролитного баланса; при удлинении интервала QT необходимо прекратить прием всех препаратов, его вызывающих, в том числе некоторых фторхинолонов, галоперидола, флуконазола и цисаприда.

Лечение гипокалиемии и гипомагниемии:

- при легких электролитных расстройствах возможно пероральное введение препаратов калия и магния;
- в течение всего курса приема аминогликозидов или капреомицина может потребоваться заместительная электролитная терапия;
- гипокалиемия поддается лечению только при одновременном восполнении дефицита ионов магния.

Перед началом направленного на восполнение электролитов лечения необходимо удостовериться в нормальной функции почек, хотя даже больным с почечной недостаточностью показана замещающая терапия, но в меньших дозах. Препараты калия и магния можно вводить внутривенно и перорально.

По возможности, недостаток калия следует восполнять специальной диетой или пероральными препаратами, содержащими соли калия (калийнормин, регидрон). Аспаркам, панангин и оротат калия непригодны для заместительной терапии, так как содержат относительно мало калия.

Внутривенная терапия показана пациентам с желудочно-кишечными расстройствами или при значительном дефиците калия.

При заместительной терапии имеется риск резкого подъема концентрации электролитов в крови. Чтобы избежать этого, пред-

почтителен пероральный путь восполнения потерь электролитов. Если избран внутривенный путь, то необходимо разделить суточную дозу на несколько приемов и вводить электролиты как можно медленнее, под контролем артериального давления, пульса и сердечного ритма.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триампур или амилорид) можно использовать в качестве вспомогательной терапии при значительных потерях калия под действием аминогликозидов и капреомицина. Необходимо соблюдать большую осторожность при одновременном введении калийсберегающих диуретиков и препаратов калия, так как это может привести к гиперкалиемии.

Важно отметить, что гипомагниемия часто является причиной гипокалиемии и гипокальциемии. Гипокалиемия (как и гипокальциемия) зачастую поддается коррекции только при одновременном лечении гипомагниемии.

Так как уровень магния в сыворотке крови не всегда отражает общее содержание магния в организме, часто необходимо эмпирическое введение магния при гипокалиемии, даже если уровень магния в сыворотке находится в пределах нормы.

В настоящее время, в связи с ростом числа программ лечения ТБ, включающих длительное применение аминогликозидов и капреомицина, идет разработка схем восполнения потерь калия, магния и кальция.

### **Калий**

#### Пероральный прием

- Хлорид калия можно применять в виде раствора или обычных таблеток.
- Можно разделить суточную дозу на два или три приема.
- Дополнить режим питания бананами, апельсинами/томатами/соком грейпфрута, печеным картофелем с кожурой, компотами из сухофруктов, гороховыми кашами и супами, творогом.

#### Внутривенное введение

- Количество вводимого хлорида калия не должно превышать 20 мэкв в час.
- Обычно используют раствор, содержащий 40 мэкв в 1 литре 0,9% раствора NaCl, максимально — до 60 мэкв/л.

#### Замечания по дозировкам препаратов калия:

Дозы калия обычно выражают в мэкв. 40 мэкв калия приблизительно содержится в:

3,9 г ацетата калия

4,0 г бикарбоната калия

- 3,0 г хлорида калия
- 4,3 г цитрата калия
- 9,4 г глюконата калия
- 5,4 г одноосновного фосфата калия
- 3,5 г двухосновного фосфата калия

Ацетат, бикарбонат, хлорид, цитрат и глюконат калия можно назначать перорально. Для инфузионной заместительной терапии используют хлорид, ацетат и фосфат калия. В 10 мл 10% хлорида калия содержится 1 г хлорида калия, что соответствует 13,3 мэкв калия.

### **Магний**

#### Пероральный прием

- Используют:
  - глюконат магния;
  - оксид магния.
- Различные препараты содержат различное количество элементарного магния. В приведенной ниже таблице указана суточная дозировка. При подсчете мы предполагаем, что в таблетке 400 мг должно содержаться 240 мг элементарного магния. Если используемые вами препараты содержат меньшее количество элементарного магния, вы можете увеличить количество таблеток.
- При суточной дозе более 2000 мг зачастую легче перейти на внутривенное или внутримышечное введение препарата.

#### Внутривенное введение

- Максимальная концентрация: 5 г (25% — 20 мл) или 40 мэкв  $MgSO_4$  в 1 литре 0,9% раствора NaCl или 5% раствора глюкозы.
- Не допускается введение более 150 мг в минуту.
- Если ситуация не носит экстренный характер:
  - 2 г в 100 мл ввести в течение 1–2 ч;
  - 4 г в 250 мл ввести в течение 2–4 ч.

#### Внутримышечное введение

- 1 г (или до 250 мг/кг)  $MgSO_4$  (25% — 4 мл), не разбавляя, каждые 6 часов.
- Преимущество перед внутривенным введением магния не имеет.
- Назначают при невозможности перорального или внутривенного введения.
- При появлении симптомов гипокальциемии необходимо экстренно ввести внутривенно в течение 10 мин 2 г глюконата кальция (180 мг элементарного кальция или 20 мл 10% раствора глюконата кальция), а затем в течение 4–6 часов ввести внутривенно капельно 6 г глюконата кальция (в 500 мл 5% раствора

декстрозы). От внутривенного введения кальция следует постепенно уходить. При переходе с внутривенной на пероральную терапию начальная доза составляет 1–2 г элементарного кальция три раза в день.

- При длительном лечении доза обычно составляет 0,5–1,0 г перорально три раза в день.
- Необходимо лечение сопутствующей гипомагниемии.
- При оценке концентраций сывороточного кальция необходимо сделать поправку на низкое содержание альбумина (нет необходимости корректировать содержание ионизированного кальция). Если количество сывороточного альбумина ниже 4,0 г/100 мл, то общее содержание сывороточного кальция определяют посредством добавления к измеренному содержанию еще 0,8 мг/100 мл на каждый 1 г альбумина, недостающий до его концентрации 4,0 г/100 мл.

Истинную гипокальциемию определяют по следующей формуле:

$$\text{Истинное содержание сывороточного кальция при гипоальбуминемии} = 0,8 \times (4,0 : \text{измеренный альбумин}) + \text{измеренный сывороточный кальций}$$

Использование для лечения гипокалиемии и гипомагниемии калийсберегающих диуретиков:

- Некоторые мочегонные средства уменьшают выведение калия магнием почками:
  - амилорид (5–10 мг в сутки);
  - спиронолактон (25–50 мг в сутки).
- Часто необходимо продолжение приема препаратов калия / магния, но в меньших дозах.
- Побочные эффекты калийсберегающих диуретиков: учащенное мочеиспускание, обезвоживание, гинекомастия (не вызывается амилоридом), раздражение желудочно-кишечного тракта.

Дополнительные замечания:

- Необходимо обязательное лечение рвоты и диареи, которые могут способствовать нарушению баланса электролитов.
- Отдельные наблюдения указывают на то, что капреомицин приводит к электролитным нарушениям чаще, чем другие инъекционные препараты. Поэтому следует рассмотреть вопрос о замене капреомицина на амикацин или канамицин (при сохранении к ним чувствительности МБТ).

- Слежение за уровнем электролитов и восполнение их потерь необходимо продолжать до окончания курса инъекционной терапии (интенсивной фазы).
- Электролитные нарушения у наших больных всегда устранялись после отмены способного их вызвать инъекционного препарата. Если электролитные нарушения сохраняются после отмены инъекционного препарата, необходимо искать другую их этиологию.

**Желудочно-кишечная непереносимость.** Диапазон клинических проявлений желудочно-кишечной непереносимости достаточно широк и охватывает множество явлений: от тошноты и метеоризма до язвы желудка и устойчивой абдоминальной боли. Слабо выраженные симптомы, включая тошноту, частый жидкий стул и метеоризм, чаще всего наблюдают в первые месяцы после начала лечения. Часто отмечают и гастрит, особенно у больных, ранее неоднократно лечившихся от туберкулеза. Симптомы гастрита включают чувство жжения и дискомфорта в эпигастрии, кислый вкус во рту. Симптомы обостряются в утренние часы и перед приемом пищи. Признаки язвы желудка включают острые боли, возникающие после приема пищи, кровавую рвоту и/или мелену. На более поздних этапах лечения могут появиться симптомы нарушения всасывания жиров и непереносимости лактозы, обусловленные длительным воздействием антибиотиков на кишечную микрофлору. Желудочно-кишечные спазмы, иногда сильные, может вызвать отложение под слизистой оболочкой кристаллов клофазимина.

Желудочно-кишечная симптоматика чаще всего возникает при приеме таких препаратов, как ПАСК, этионамид (протионамид), клофазимин, изониазид, этамбутол и пиразинамид. Тяжелые приступы тошноты и рвоты могут быть также следствием гепатита. Для исключения инфекционных причин диареи необходимы анализы на *C. difficile* и эндемичные для данного региона патогенные микроорганизмы. Альтернативными причинами гастрита могут быть *H. pylori*, курение и злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин, кортикостероидов).

Ранние симптомы желудочно-кишечных расстройств общего характера можно свести к минимуму. У каждого больного с гастритом, выявленным до начала лечения МЛУ-ТБ, необходимо начинать лечение  $H_2$ -блокаторами. В дополнение к этому прием этио-

намида (или протионамида) начинают с уменьшенных доз 250–500 мг, постепенно увеличивая их в течение одной-двух недель до полной дозы. Уже при начальных симптомах следует применить активную тактику лечения гастрита. В равной степени важно обеспечить ослабление симптомов в течение первых нескольких недель после начала курса терапии. Противорвотные и антацидные средства широко применяют по показаниям или постоянно. Антациды следует принимать за три часа до или после приема противотуберкулезных препаратов, так как они нарушают всасывание фторхинолонов. Состояния больного часто улучшается благодаря лечению  $H_2$ -блокаторами или ингибиторами протонной помпы.

У больных с сильной рвотой и/или диареей следует оценить и при необходимости скорректировать содержание электролитов и степень обезвоживания организма. Следует иметь в виду и другие возможные причины развития неподдающихся купированию желудочно-кишечных симптомов. Только в очень тяжелых случаях можно изменять режим лечения противотуберкулезными препаратами. В таких случаях временная отмена (или уменьшение дозы) этионамида или ПАСК может быть эффективным средством устранения симптомов перед попыткой возврата к прежним дозам. В случае острого гастрита и/или подозрения на наличие язвы желудка следует рассмотреть возможность срочной госпитализации больного и проведение эндоскопического исследования.

Длительная диарея может быть следствием прямого воздействия ПАСК, кроме того, любой антибиотик может вызвать так называемый дисбактериоз. Дисбактериоз – это изменение микробного пейзажа флоры кишечника, проявляющееся спастическими болями, диареей и метеоризмом. Наиболее распространенным подходом к лечению является применение препаратов, содержащих живые культуры бактерий, в норме присутствующие в здоровом кишечном тракте (например, лактобактерии, ацидобактерии и другие схожие микроорганизмы).

**Головные боли**, локальные и разлитые, часто возникают во время первых месяцев терапии, но их взаимосвязь с лечением неясна. Психосоциальные раздражители часто способствуют усилению головной боли.

Для предотвращения головных болей, головокружений, а также нарушений сна, появляющихся в начале лечения, лечение циклосерином начинают с более низких доз, порядка 250–500 мг,

постепенно увеличивая, в течение одной-двух недель, до полной терапевтической дозировки.

Большинство головных болей поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, при их неэффективности часто помогают малые дозы трициклических антидепрессантов или противовоспалительных препаратов с добавлением анальгетиков, например, кодеина.

Чрезвычайно редко наблюдаемые случаи менингита требуют незамедлительных терапевтических действий.

**Гепатит.** Характерными признаками гепатита являются тошнота, рвота, желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, желтизна склер, моча цвета пива, обесцвеченный стул и пониженный аппетит. Туберкулез сам по себе может быть причиной гепатита. Из противотуберкулезных препаратов гепатит способны вызывать изониазид, рифампицин, пиразинамид, этионамид и ПАСК. Другими этиологическими факторами являются инфекции (например, вирусы гепатитов А, В, С, D, E; цитомегаловирус, лептоспироз, вирус Эпштейна–Барра, вирусы простого герпеса, желтой лихорадки и краснухи), злоупотребление алкоголем, а также прием некоторых лекарств (например, противоэпилептических препаратов, парацетамола, сульфаниламидов, эритромицина). Рекомендуется регулярная проверка функции печени; в первые месяцы лечения можно наблюдать незначительное проходящее повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Однако для клинически значимого гепатита характерна постоянная симптоматика, а диагноз подтверждает повышение трансаминаз сыворотки или прямого билирубина. Незначительное повышение трансаминаз часто является допустимым. Многие клиницисты не приостанавливают лечение до тех пор, пока уровень трансаминаз не превысит норму в 3–4 раза.

После подтверждения диагноза гепатита с клиническими проявлениями необходимо немедленно прекратить прием всех противотуберкулезных препаратов и других гепатотоксических препаратов. При соответствующей клинической картине следует рассмотреть другие возможные причины возникновения гепатита. После нормализации уровня трансаминаз необходимо постепенно возобновить противотуберкулезную терапию, последовательно добавляя новый препарат каждые 3–4 дня, постоянно проверяя уровень трансаминаз в сыворотке перед добавлением каждого препарата. Препарат, который по всей вероятности вызвал гепатит,

может быть исключен. В этом случае надо постараться заменить его менее гепатоксическим препаратом. При возобновлении лечения препараты, применение которых наиболее часто вызывает гепатит, следует назначать в последнюю очередь. Если вызвавший гепатит препарат имеет для лечения данного пациента определяющее значение, то его можно назначить в уменьшенных дозах, которые лучше переносятся больным.

**Гипотиреоз.** Причиной гипотиреоза являются нарушения секреции и/или превращения гормонов щитовидной железы. К симптомам гипотиреоза относятся чувство усталости, сонливость, зябкость, сухость кожи, ломкость волос, запоры, а также, в отдельных случаях, депрессии и психозы. Общий осмотр может выявить увеличение щитовидной железы и замедленные рефлекссы глубоких сухожилий. Диагноз первичного гипотиреоза подтверждается при уровне тиреотропного гормона в сыворотке крови свыше 10,0 МЕ/мл. Как этионамид (или протионамид), так и ПАСК ингибируют синтез гормонов, поэтому наибольшее число случаев гипотиреоза вследствие лечения МЛУ-ТБ отмечено у больных, получающих оба препарата одновременно. К числу других причин относятся дефицит йода, прием некоторых лекарств (препараты лития, амиодарон), проведенное ранее лечение изотопами йода, дисфункция щитовидной железы в период беременности, болезнь Хашимото.

После исключения других этиологических факторов необходимо начать прием левотироксина. По нашему опыту гипотиреоз, связанный с приемом противотуберкулезных препаратов, хорошо контролируется и не требует обязательного отказа от тиамидов (Ето, Рто) или ПАСК. Дисфункция щитовидной железы исчезает по окончании курса лечения МЛУ-ТБ, следовательно, гормонозамещающую терапию можно прекратить через несколько месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ.

**Артралгии.** Преходящие артралгии, артриты и боли в мышцах наиболее часто возникают у больных МЛУ-ТБ во время первых месяцев лечения и связаны с пиразинамидом, фторхинолонами и тиамидами. Подагра, псевдоподагра и дегенеративные заболевания суставов могут иметь сходную симптоматику. Такие симптомы обычно проходят со временем и могут быть устранены с помощью противовоспалительных препаратов.

**Нефротоксичность** лучше всего диагностировать по повышению содержания креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем. Поэтому рекомендуется регулярно исследовать содержание креатинина в сыворотке крови, в особенности при парентеральном введении противотуберкулезных препаратов, что позволит выявить их бессимптомное нефротоксическое действие. Симптоматика нефротоксических эффектов может включать любое из следующих проявлений: олигурию или анурию, отеки, анасарку, одышку, а также уремические симптомы, такие как изменения психики и поведения, отклонения сознания (спутанность, сонливость) или серозит. Помимо аминогликозидов и капреомицина острую почечную недостаточность могут вызывать сепсис, прием некоторых лекарств (например, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ, сульфаниламиды, диуретики), васкулиты.

Риск нефротоксического действия может быть сведен до минимума при увеличении потребления жидкости и отмене других препаратов, обладающих аналогичным действием у получающих лечение парентерально больных. Помимо этого, всем больным МЛУ-ТБ с выявленной перед началом лечения почечной недостаточностью необходима коррекция доз противотуберкулезных препаратов по клиренсу креатинина. Поскольку нарушения кислотно-щелочного и электролитного баланса являются серьезными последствиями почечной недостаточности, при обнаружении повышенного уровня креатинина и/или азота мочевины в сыворотке необходим биохимический анализ крови.

Следует рассмотреть другие возможные причины почечной недостаточности и, по возможности, исключить все препараты, обладающие нефротоксическим действием из схемы лечения. При незначительном повышении уровня креатинина и/или мочевины в крови парентеральную терапию можно продолжить. Если выделенные у больного МБТ чувствительны к капреомицину, его следует применить вместо аминогликозидов. В некоторых случаях почечной недостаточности можно перейти на введение инъекционного препарата три раза в неделю. При тяжелой почечной недостаточности следует полностью прекратить парентеральное введение препаратов и решить вопрос о госпитализации больного. Лечение включает поддерживающую терапию с коррекцией нарушений баланса электролитов и жидкости. В таких случаях рекомендуется привлечь специалиста – нефролога.

**Ототоксичность** связана с поражением VIII пары черепно-мозговых нервов, что обычно приводит к нарушению слуха и/или ощущению шума в ушах. При этом могут иметь место и другие вестибулярные симптомы (нистагм, атаксия, потеря равновесия). Такие симптомы чаще всего развиваются у больных, получивших значительные суммарные дозы аминогликозидов и/или капреомицина; отмечено, что кларитромицин также обладает ототоксическим эффектом. Одновременный прием фуросемида, особенно на фоне почечной недостаточности, может усилить ототоксический эффект этих препаратов.

Хотя нарушение слуха необратимо, прогрессирование потери слуха можно остановить отменой вызвавшего ухудшение препарата. Тем не менее, у больных с высокой устойчивостью МБТ и/или при тяжелом состоянии больного, продолжение инъекционной терапии, несмотря на нарушение слуха, может быть оправдано. В таких случаях можно заменить аминогликозиды капреомицином (при сохранении к нему чувствительности МБТ). Также следует иметь в виду возможность введения инъекционных препаратов три раза в неделю.

**Периферическая нейропатия** связана с поражением нервов, расположенных вне центральной нервной системы. Это побочное действие многих противотуберкулезных препаратов, в том числе аминогликозидов, изониазида, тиамидов, фторхинолонов, капреомицина, циклосерина и этамбутола. Причинами периферической нейропатии также могут быть сахарный диабет, ВИЧ, алкоголизм, гипотиреоз, прием других лекарств (например, дифенина, амиодарона, дапсона и некоторых противораковых препаратов), а также витаминная недостаточность (например,  $B_{12}$ , фолиевой кислоты, тиамина). Хотя исследования нервной проводимости являются стандартом диагностики, диагноз можно поставить и на основании клинических данных. Симптомы включают нарушения чувствительности (например, онемение, покалывание, жжение, боль, утрату температурной чувствительности), чаще всего локализованные в нижних конечностях, а также нарушение походки, слабость, снижение или отсутствие рефлексов глубоких сухожилий. Иногда расстройства чувствительности могут затрагивать верхние конечности или другие части тела.

Кроме профилактического назначения пиридоксина, необходимо принять меры по устранению у больных с неполноценным питанием авитаминоза. При установлении диагноза перифериче-

ской нейропатии следует помнить о других возможных ее причинах. Схемы лечения включают физиотерапию и трициклические антидепрессанты (при отсутствии противопоказаний). Важно отметить, что при парентеральном введении противотуберкулезных препаратов перед назначением трициклических антидепрессантов необходимо проверить уровень электролитов. Прием антидепрессантов следует начать с малой дозы, например, с 25 мг amitриптилина каждый день перед сном, ожидая ответа на лечение в течение не менее одной недели.

При отсутствии терапевтического эффекта можно увеличить дозу до 75 мг перед сном. При отсутствии ответа на трициклический антидепрессант может быть эффективным применение габапентина (400–1200 мг три раза в день).

**Психозы** относятся к группе симптомов, отражающих нарушение психических процессов или утрату связи с окружающей действительностью. Зрительные или слуховые галлюцинации, паранойя, кататония, бред и нарушения поведения являются основными проявлениями психозов. Медицинские работники должны уметь распознать признаки психотических состояний, поскольку в начальной стадии заболевания психозы легче поддаются лечению. Помимо циклосерина вызвать психоз могут изониазид, фторхинолоны и тиамиды. Иными этиологическими факторами могут стать психосоциальные раздражители, депрессия, гипотиреоз, а также побочное действие некоторых медикаментов (бензодиазепины и некоторые антидепрессанты), потребление наркотиков и злоупотребление алкоголем.

Профилактический прием пиридоксина помогает снизить риск неврологических и психотических побочных действий противотуберкулезных препаратов. Обычная доза пиридоксина для принимающих циклосерин больных составляет 150–200 мг в день.

После установления диагноза психоза необходимо попытаться выявить иные его причины, помимо действия противотуберкулезных препаратов. Следует решить вопрос о необходимости круглосуточного наблюдения или возможной госпитализации всех больных с ярко выраженными симптомами, включая суицидальные настроения и склонность к насилию по отношению к окружающим. Лечение психоза следует начинать при самых ранних его проявлениях (например, введение 15 мг галоперидола). Применение циклосерина должно быть прервано во время начальной стабили-

зации и продолжено после исчезновения признаков психоза, обычно в меньших дозах.

Некоторые пациенты не смогут возобновить прием циклосерина из-за плохой переносимости, в таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о включении в схему лечения других противотуберкулезных препаратов. После устранения всех симптомов лечебные мероприятия по поводу психоза можно постепенно прекратить. Если прием циклосерина будет продолжен, некоторым больным в течение всего курса лечения МЛУ-ТБ потребуется прием антипсихотических средств. В таких случаях прервать терапию психоза обычно возможно только после завершения курса лечения МЛУ-ТБ.

**Судороги** возникают вследствие патологической электрической активности головного мозга. Диагноз часто можно установить по клиническим данным, без снятия электроэнцефалограммы. Клиническая картина может включать ауру, потерю сознания, непроизвольные сокращения или вялость мышц, недержание мочи и кала и, наконец, послеприпадочное нарушение сознания или сонливость. После установления диагноза необходимо определить, какие причины могли вызвать судорожный припадок. К их числу может относиться прием циклосерина, изониазида и фторхинолонов, а также инфекции (в том числе туберкулезное поражение ЦНС), гипогликемия, нарушения электролитного баланса, гипоксия, синдром алкогольной абстиненции, применение других лекарственных средств (например, пенициллина, трициклических препаратов), уремия и нарушения функции печени.

Профилактика судорожных припадков включает прием пиридоксина, а также регулярный контроль концентрации препаратов в сыворотке крови на протяжении всего курса лечения МЛУ-ТБ у больных, принимавших противоэпилептические препараты до начала лечения. Это обусловлено возможностью взаимодействия последних с некоторыми противотуберкулезными препаратами (например, с изониазидом, рифампицином, циклосерином и фторхинолонами). При развитии судорожного припадка, после исключения других возможных причин, следует начать противоэпилептическую терапию. Если циклосерин не является основным компонентом лечебного режима, необходима его отмена и назначение другого препарата. Если отмена циклосерина невозможна, его прием можно возобновить после того, как на фоне противоэпилептического лечения будет достигнута стабилизация

состояния больного (такое лечение следует продолжать в течение всего курса лечения МЛУ-ТБ). После завершения курса лечения противоэпилептическую терапию можно прекратить.

### **Рекомендуемая литература**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Партнеры во имя здоровья, 2003. — Глава 7. — С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007. — Глава 11. — С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. — СПб., 2011 — 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977 — 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М., 2004 — 208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. — *Lancet* 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? — *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная или проекционная демонстрационные системы, экран, лазерная указка, бумага формата А4.

## Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом

### Тема 6.1 «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе»

*Количество аудиторных часов – 2*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование подходов к организации лечения больных МЛУ-туберкулезом с высокой приверженностью к лечению на амбулаторном этапе.

В ходе семинара рекомендуется разобрать следующие вопросы:

- организация амбулаторного этапа лечения, координация деятельности туберкулезных учреждений;
- формы улучшения приверженности пациентов к лечению;
- подходы к работе с больными туберкулезом из групп риска;
- вопросы межведомственной координации при организации выявления и лечения туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», самоподготовке по модулю 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе», лекции по теме 6.1. «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе».

#### Вводная часть (5 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить понятие «приверженность к лечению», основные факторы, влияющие на приверженность, и последствия низкой приверженности к лечению.

#### Основная часть (80 минут)

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается обсудить различные организационные варианты лечения больных МЛУ-туберкулезом вне круглосуточного стационара, при каких условиях возможно применение этих вариантов, какие группы риска досрочного прекращения лечения можно выделить и как организовать с ними работу на амбулаторном этапе.

В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления.

## **Заключение (5 минут)**

В заключение ведущий семинара подчеркивает, что выявление и лечение туберкулеза — это мероприятия, в которых роль противотуберкулезной службы хотя и является главенствующей, но не является единственной. Все участники реализации противотуберкулезной программы вносят существенный дополнительный вклад в работу противотуберкулезных учреждений регионов, необходима четкая координация совместных усилий.

**Краткий информационный материал к семинару модуля 6  
«Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом» темы 6.1.  
«Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом  
на амбулаторном этапе»**

### **Организация амбулаторного этапа лечения**

#### ***Организация выписки пациента из стационара***

При принятии решения о выписке необходимо сообщить участковому районному фтизиатру о готовности выписать пациента, организовать передачу карты лечения, данных результатов клинических и лабораторных тестов, рентгенограмм. После выписки из стационара участковый фтизиатр несет ответственность за организацию продолжения лечения на амбулаторном этапе. Необходимо организовать амбулаторное лечение до выписки пациента из стационара, выяснить реальный адрес проживания больного, при необходимости организовать доставку ПТП до места лечения, провести краткое обучение проведению химиотерапии туберкулеза фельдшеров ФАПов или добровольцев.

#### ***Лечение в дневном стационаре***

Преимуществом дневного стационара является проведение лечения большему количеству больных при более низких затратах на одного пациента. Принцип химиотерапии не отличается от круглосуточного стационара, может проводиться как в интенсивной фазе лечения, так и фазе продолжения, но лечение в дневном стационаре получают лишь пациенты, имеющие отрицательный результат микроскопии мазка мокроты. Больные получают препараты один раз в день под контролем медицинского персонала или два раза в день при лечении по 4 режиму ПТП второго ряда. Также как и в круглосуточном стационаре, пациентам проводится клинический и лабораторный мониторинг побочных реакций, бактериологический и рентгенологический мониторинг эффективности химиотерапии.

### *Амбулаторный этап лечения*

Пациент может получать лечение по поводу МЛУ-туберкулеза не только в стационаре, но и в амбулаторной сети противотуберкулезной службы и даже в учреждениях первичной медико-санитарной помощи.

Общим правилом при амбулаторном лечении является проведение клинического (осмотры), бактериологического (исследования мокроты методом микроскопии и посева) и рентгенологического мониторинга эффективности химиотерапии в сроки, указанные фтизиатром. Кроме того, необходимо проводить полноценное клиническое наблюдение за переносимостью лекарственных препаратов пациентом, мониторинг возможных побочных реакций. Для проведения мониторинга за побочными реакциями, особенно у пациентов, проходящих лечение препаратами второго ряда, необходимы следующие мероприятия: осмотр врачом ежедневно в начале лечения с переходом на осмотр два раза в неделю, при применении аминогликозидов консультации отоларинголога с проведением аудиограммы. При применении препаратов второго ряда необходимо ежемесячно определять в крови уровень креатинина, мочевой кислоты, печеночные пробы, электролиты, 1 раз в три месяца — уровень тиреотропного гормона.

В настоящее время раздвинулись рамки амбулаторного лечения, однако принцип контролируемой химиотерапии туберкулеза должен применяться всегда и везде. Теоретически контролируемая химиотерапия может проводиться там, где пациенту будет удобно принимать препараты, а именно: в лечебном учреждении (тогда пациенту необходимо приходить туда один — два раза в день), на дому, на рабочем месте и т.д. Организация комфортности и удобства в проведении контролируемой химиотерапии для пациента является залогом успешного лечения, т.к. пациент будет принимать все дозы в течение назначенного срока лечения. В этом случае успех от лечения впервые выявленных больных может достигать 90–95%.

Если пациент проживает в городе, то фаза продолжения лечения обычно организуется либо в условиях дневного стационара, либо в процедурном кабинете поликлиники ПТД (в зависимости от того, какое учреждение удобнее посещать пациенту).

В городе могут быть организованы дополнительные пункты контролируемой химиотерапии, где работают медицинские сестры ПТД, учреждений первичной медико-санитарной помощи или сотрудники общественных организаций (например, кабинет Красного Креста).

Если же пациент проживает в области, то, в зависимости от его места проживания, продолжение лечения может быть организовано в кабинете фтизиатра ЦРБ, на ФАПе или врачебной амбулатории. При отсутствии медицинских работников в населенном пункте, где проживает пациент, контролируемая химиотерапия может быть организована с привлечением добровольца.

***Лечение в процедурном кабинете диспансерного отделения противотуберкулезного диспансера и в пунктах контролируемой химиотерапии***

Организация контролируемой химиотерапии в процедурном кабинете ПТД или в отдельных пунктах, разбросанных по городу, является современным и прогрессивным подходом в организации фазы продолжения лечения. Пункт контролируемой химиотерапии должен быть организован в месте, удобном в транспортном отношении для пациентов, куда они могут приезжать в удобное для них время. Желательно, чтобы пункт контролируемой химиотерапии был открыт с раннего утра до позднего вечера. Прием препаратов не должен быть препятствием для продолжения учебы, работы пациента.

При каждом приеме препаратов медсестра кабинета делает отметку в карте лечения пациента. Кроме того, она должна поинтересоваться самочувствием пациента, его реакцией на прием препаратов, выяснить, нет ли каких-либо побочных эффектов, направить пациента на прием к врачу при возникновении жалоб на побочные реакции, а также при необходимости проведения очередных контрольных анализов и рентгенографии.

Очень важно быстро и правильно организовать поиск пациента, не пришедшего для приема химиопрепаратов. Алгоритм поиска:

1. В конце дня медицинская сестра составляет список пациентов, не пришедших в этот день за препаратами.
2. Список больных, пропустивших прием препаратов, передается старшей медицинской сестре диспансерного отделения, которая обобщает информацию, полученную за день из всех пунктов контролируемого лечения, и информирует фтизиатров, ответственных за лечение больных.
3. Старшая медицинская сестра, координируя действия с фтизиатром, на следующий день с помощью фельдшера службы лечения на дому организует поиск больного и контролируемый прием химиопрепаратов.

4. Фельдшер службы лечения на дому контролирует прием препаратов больным и проводит беседу о необходимости длительного непрерывного лечения.
5. Фтизиатр и участковая медицинская сестра проводят беседу с больным по телефону и приглашают его на прием для личной беседы. При систематических пропусках приема препаратов больным возможен выезд фтизиатра и участковой медицинской сестры на дом.

В ПТД может быть организована специальная патронажная служба, в функцию которой входит выезд на дом к пациентам, не пришедшим в процедурный кабинет для приема препаратов. Информацию о пропустивших прием пациентах в таком случае собирает патронажная медицинская сестра.

В сложных случаях для поиска пациентов можно воспользоваться помощью сотрудников органов правопорядка.

Если больной по каким-либо причинам не может посещать процедурный кабинет (инвалиды по сопутствующим заболеваниям, старческий возраст и др.), необходимо им организовать лечение на дому.

В районах города, дистанционно удаленных от ПТД, необходимо открывать пункты контролируемого лечения в районных поликлиниках, стационарах, амбулаториях и кабинетах врача общей практики.

#### *Лечение на дому в городе и райцентре области*

При организации амбулаторного лечения больных туберкулезом периодически возникают случаи, когда пациент не может посещать пункты контролируемой химиотерапии (инвалиды по сопутствующим заболеваниям, старческий возраст), а продолжать лечение в стационаре нет возможности. В таких случаях единственным выходом из ситуации является организация лечения на дому. При этом медсестра ПТД выезжает на автомобиле к пациенту, контролирует прием препаратов и делает отметку в карте лечения пациента. Пациенты, получающие лечение на дому, должны не реже одного раза в месяц осматриваться врачом-фтизиатром и сдавать контрольные анализы, это возможно при обращении пациента в ПТД или при выезде врача-фтизиатра на дом.

В областных, районных центрах подобная форма амбулаторного лечения также может быть организована, однако в связи с тем, что туберкулезная служба района, области подчиняется главному врачу ЦРБ, а не ПТД, то и организация подобного лечения возможна лишь при помощи ЦРБ и администрации района.

В городском ПТД и в районном центре также может быть организована патронажная служба, в функцию которой входит выезд на дом к пациентам, не пришедшим в пункт контролируемой химиотерапии для приема препаратов. К концу рабочего дня медсестра составляет списки пропустивших лечение пациентов и передает в патронажную службу. Патронажная медицинская сестра на автомобиле должна объехать всех пациентов и проконтролировать прием лекарств. Обычно данная служба является одной из составных частей службы лечения на дому, но в крупных городах эта служба может быть самостоятельной структурой ПТД.

В редких случаях возможно проведение интенсивной фазы лечения бактериовыделителям на дому. При этом надо строго соблюдать меры инфекционного контроля. Наблюдение врача должно быть один раз в неделю.

#### ***Лечение у районного фтизиатра в ЦРБ***

Пациенты, проживающие в районном центре, получают амбулаторное лечение в ЦРБ. Организация лечения туберкулеза в областном, районном центре у врача-фтизиатра не отличается от лечения в городском ПТД, в пункте контролируемой химиотерапии. Единственным отличием является то, что копии карт лечения пациента предоставляются в областной ПТД врачу-куратору для контроля и отчетности.

Лечение может быть начато у районного фтизиатра при невозможности организовать интенсивную фазу лечения в областном туберкулезном стационаре или задержке в транспортировке больного в областной центр. При этом надо максимально соблюдать меры инфекционного контроля при работе с бактериовыделителями, выделить специальные часы приема больного, организовать отдельный вход с улицы в кабинет к врачу-фтизиатру, оснастить кабинет и подразделения бактерицидными облучателями, по возможности вытяжной вентиляцией. Лучшим вариантом в таком случае будет организация лечения больного на дому.

#### ***Лечение на ФАПе***

Лечение пациентов, страдающих туберкулезом, в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, а тем более на ФАПе, является одним из наиболее сложных в организационном плане мероприятий. Для многих туберкулезных служб проще провести 18–24 месячный курс при МЛУ-туберкулезе в туберкулезных стационарах, чем ввести практику лечения туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, в том числе на ФАПе. При подобной практике при отказе пациента госпитализироваться

или при самовольном уходе из стационара невозможно организовать продолжение лечения, пациенты не долечиваются, возникает амплификация лекарственной устойчивости, хронизация процесса и продолжается бактериовыделение.

Современная терапия туберкулеза требует изменения стереотипов и проявления большей гибкости в организации противотуберкулезного лечения. Организация долечивания пациентов на ФАПе более комфортна для больных, проживающих в сельской местности, гораздо менее затратна в сравнении со стационарным лечением и способна привести к излечению большего количества пациентов.

Для организации лечения туберкулеза на ФАПе необходимы следующие условия:

- поддержка со стороны главы администрации района и главного врача ЦРБ;
- согласие фельдшера ФАПа;
- обучение фельдшера принципам лечения туберкулеза под непосредственным контролем заполнения карты лечения, работе с пациентами, допускающими перерывы в приеме химиопрепаратов, знакомство с клиническими проявлениями побочных эффектов противотуберкулезной терапии и принципами менеджмента противотуберкулезных препаратов на уровне ФАПа;
- систематический контроль (1 раз в 7–10 дней) за деятельностью фельдшера по проведению контролируемой химиотерапии со стороны райфтизиатра и врача-куратора ПТД.

Независимо от места проведения химиотерапии назначение лечения и наблюдение за больным туберкулезом во время лечения остаются всегда функцией врача-фтизиатра.

Пациент, получающий амбулаторное лечение на ФАПе, должен не менее 1 раза в месяц быть осмотрен районным врачом-фтизиатром с проведением необходимых контрольных анализов. Фельдшер должен быть ознакомлен с особенностью 4 режима лечения и возможными побочными явлениями на препараты второго ряда.

#### ***Помощь добровольцев в организации лечения***

Проведение контролируемой химиотерапии туберкулеза посредством добровольцев широко используется в разных странах мира. Помощь добровольцев особенно необходима при проведении контролируемой химиотерапии в сельской местности.

Доказано, что добровольцем не может быть член семьи больного туберкулезом, т.к. эффективность лечения при проведении контролируемой химиотерапии членами семьи почти в два раза

ниже, чем при проведении лечения медицинскими работниками, а процент больных, прервавших курс лечения, в шесть раз выше.

Выбор добровольца должен быть основан на мнении самого пациента, так как любое заболевание человека является медицинской тайной и не может быть разглашено без ведома пациента, поэтому пациент должен сам порекомендовать одного-двух человек, которым он доверяет и был бы не против, если бы они контролировали прием лекарств. Фтизиатр, в свою очередь, должен побеседовать с каждым кандидатом, дать свою оценку и вместе с пациентом прийти к согласию по выбору добровольца. Кроме того, врач должен проинструктировать добровольца о роли и важности контролируемого лечения, дать краткую информацию о туберкулезе, разъяснить, как проводить лечение, заполнять карту лечения.

При крайней необходимости добровольцы могут контролировать прием таблеток на фазе продолжения лечения у больных туберкулезом, получающих химиотерапию по 4 режиму.

Однако доброволец не может контролировать и проводить купирование побочных эффектов противотуберкулезной терапии, поэтому вся ответственность за состояние пациента и его лечение ложится на фтизиатра. Фтизиатр должен получать информацию от добровольца как минимум 1 раз в неделю, причем для экстренных ситуаций должна быть установлена прямая телефонная связь.

Как и на ФАПе, лечение бактериовыделителей не должно проводиться добровольцем. Пациенты – бактериовыделители, отказывающиеся от лечения в туберкулезном стационаре, должны быть госпитализированы по решению суда.

### **Формы улучшения приверженности пациентов к лечению**

Прием ПТП без перерывов увеличивает вероятность излечения пациента, т.к. именно при ежедневном их приеме сохраняется необходимая концентрация препаратов в крови и происходит воздействие на МБТ. Кроме того, непрерывный прием препаратов значительно снижает риск развития лекарственной устойчивости.

Чаще больные прерывают курс химиотерапии на амбулаторном лечении, что является проблемой для каждой противотуберкулезной программы. У социально дезадаптированных лиц (безработные, прибывшие из мест заключения, алкоголики и наркоманы, бездомные), составляющих значительную часть зарегистрированных больных туберкулезом в регионах, снижена или отсутствует мотивация к лечению, а у некоторых и к жизни. Организация амбулаторного лечения у таких пациентов – очень сложная задача, еще сложнее добиться хорошей приверженности пациента к лечению и

достигнуть положительного исхода лечения. У каждого пациента всегда возникает множество причин, которые мешают ему принимать ежедневно ПТП. Основными причинами являются злоупотребление алкоголем, семейные проблемы, работа или учеба, побочные эффекты на ПТП.

Среди методов, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению, выделяют две главные группы:

1. Методы, создающие возможность пациенту прибыть к месту проведения контролируемой химиотерапии (такие, как оплата проезда к месту лечения и обратно, организация места лечения наиболее близко к месту работы/проживания, хороший психологический контакт с персоналом, проводящим лечение).
2. Методы, мотивирующие пациента прийти к месту лечения (такие, как выдача продуктовых наборов, гигиенических наборов, различные формы социальной поддержки).

#### **Подходы к работе с больными туберкулезом из групп риска**

Организация противотуберкулезной терапии во всем мире сталкивается с проблемой приверженности пациентов к лечению по причине их тяжелого социально-экономического статуса. Как уже упоминалось выше, подавляющее большинство пациентов, получающих лечение, относятся к группам риска, а именно: это безработные, лица, прибывшие из мест заключения, бездомные, алкоголики и наркоманы, ВИЧ-инфицированные.

#### ***Работа с пациентами, страдающими алкоголизмом и наркоманией***

По данным противотуберкулезных учреждений, в среднем 40% всех пациентов, страдающих туберкулезом, являются алкоголиками, и около 20% относятся к лицам, злоупотребляющими алкоголем. Наркоманов среди больных туберкулезом меньше, и в среднем цифра составляет 10–20%. Соответственно, основной причиной перерывов в лечении является употребление больными спиртных напитков. Но, несмотря на сложности в проведении непрерывного контролируемого лечения данной группы пациентов, каждый больной туберкулезом, особенно бактериовыделитель, является опасным для общества, и единственным средством прекращения данной угрозы является проведение правильной и полноценной противотуберкулезной терапии под непосредственным контролем.

В связи с тем, что лечением алкоголизма и наркомании занимаются врачи-наркологи, фтизиатрам необходимо объединять свои усилия с наркологической службой области/города/района по решению данной задачи.

- В современных условиях возможно следующее взаимодействие:
- областной ПТД и областной наркологический диспансер (НД) должны формировать совместную программу по снижению риска алкогольной зависимости среди пациентов, страдающих туберкулезом;
  - в ПТД и туберкулезной больнице необходимо введение ставок врача-нарколога или организация консультаций нарколога для больных туберкулезом;
  - на амбулаторном этапе туберкулезной терапии целесообразно иметь возможность госпитализации пациентов в наркологический диспансер для лечения алкоголизма или наркомании;
  - необходимо организовать лечение туберкулеза у больных, страдающих алкоголизмом или наркоманией, в соответствии со всеми принципами химиотерапии;
  - необходимо привлечение психологов и врачей-психотерапевтов для оказания психологической помощи пациентам и проведения реабилитационной терапии.

Психологи, психотерапевты и фтизиатры должны активно настраивать пациентов на продолжение противотуберкулезного лечения и предлагать специализированную помощь для снижения употребления алкоголя.

Важно понимать, что для проведения полноценной и качественной терапии алкоголизма необходимо активное желание пациента справиться с данным заболеванием, и вся проводимая работа должна быть направлена не только на лечение алкоголизма, но и на оказание помощи больному выявить данный недуг и показать, как он влияет на проведение противотуберкулезной терапии.

#### ***Работа с пациентами, не имеющими постоянного места жительства***

Люди, не имеющие определенного места жительства, имеют высокий риск заражения туберкулезом и развития туберкулезного процесса. В каждой туберкулезной программе имеются пациенты из данной группы и зачастую, чем лучше налажено активное выявление туберкулеза в группах риска, тем больше подобных пациентов начинают лечение в противотуберкулезных учреждениях.

Организация стационарного этапа обычно не вызывает проблем, особенно в холодное время года. Данные пациенты госпитализируются в туберкулезные стационары для проведения интенсивной фазы лечения. Амбулаторное лечение, напротив, имеет свои особенности и проблемы. При наличии приютов и ночлежек на территории города или области возможно организовать там вы-

дачу ПТП сотрудниками данных учреждений. При этом должно быть согласовано, что пациенту не может быть отказано в проживании до конца проведения полного курса лечения.

Если пациент, проходящий лечение в стационаре, не имеет места жительства и не может быть выписан для проживания в приюте/ночлежке, то ему необходимо проводить фазу продолжения в круглосуточном стационаре.

В случаях, когда пациент по каким-либо причинам выписан из стационара или самовольно покинул его, необходимо привлечь его для продолжения лечения амбулаторно средствами мотивации.

### ***Работа с пациентом, освободившимся из заключения***

Заболеваемость туберкулезом в местах лишения свободы в десятки и сотни раз выше, чем в гражданском секторе. Правильное и своевременное лечение туберкулеза, в т.ч. с МЛУ, в пенитенциарном секторе — залог того, что освободившийся из мест лишения свободы человек не заразит туберкулезом окружающих людей.

Является бесспорным то, что пациент, начавший лечение в заключении, освободившись, должен закончить начатое лечение в системе противотуберкулезных диспансеров. Организация подобного лечения усложняется следующими факторами:

- освободившись, пациент не проживает по адресу, сообщенному до освобождения;
- отсутствие мотивации к лечению;
- наличие более приоритетных проблем, мешающих продолжить лечение (как, например, поиск работы, поиск жилья, оформление документов);
- недостаточная информированность пациента о важности завершения курса химиотерапии для него и его близких;
- пациенты активно не обращаются в ПТД для продолжения лечения.

На основании вышеперечисленных факторов необходимо:

1. Разработать и внедрить систему координации и преемственности мероприятий между региональным ПТД и медицинским отделом ФСИН:
  - медицинская служба ФСИН должна информировать региональный ПТД о пациентах, получающих противотуберкулезное лечение;
  - ежеквартально ФСИН подает квартальные отчеты о регистрации больных туберкулезом и результатах лечения;
  - медицинская служба ФСИН направляет копии карт лечения в организационно-методический кабинет ПТД, который от-

сылает карты лечения районному фтизиатру и контролирует появление пациента по месту жительства и организует его лечение;

- медицинская служба ФСИН должна информировать региональный ПТД за 1 месяц до освобождения заключенного о пациенте, находящемся на противотуберкулезной терапии, для преемственности в лечении;
  - по возможности организовать транспортировку больного в противотуберкулезное учреждение после освобождения;
  - ПТД должен оказывать консультативную и методическую помощь в лечении и диагностике больных туберкулезом, в т.ч. с МЛУ;
  - медицинские и социальные работники ФСИН должны проводить беседы с заключенными перед их освобождением о важности и возможности продолжения лечения;
  - социальный работник гражданского сектора должен оказывать всестороннюю помощь заключенным после освобождения в восстановлении документов, поиске жилья, работы, продолжения лечения;
2. Региональный ПТД должен активно разыскивать пациентов, освободившихся из мест лишения свободы.
  3. На этапе лечения в гражданском секторе необходимо организовать обучение и социальную поддержку пациентов.
  4. Привлекать общественные организации для работы с данными пациентами.

Организация лечения пациентов, переведенных из мест заключения — сложный, но необходимый процесс, в котором должны быть задействованы не только противотуберкулезная служба, но и ФСИН, органы социальной защиты и полиция.

### ***Организация работы с ВИЧ-инфицированными***

Организация противотуберкулезной помощи населению в современных условиях осложняется наличием ВИЧ-инфекции среди населения. Как известно, у ВИЧ-инфицированных контингентов риск заболеть туберкулезом составляет 5–10% ежегодно, тогда как у ВИЧ-отрицательных 10% в течение всей жизни. Кроме того, половина всех смертей ВИЧ-положительных людей вызвана туберкулезом. Таким образом, в современных условиях необходимо оценивать важность противотуберкулезных мероприятий у ВИЧ-положительных людей, однако в настоящее время существуют следующие препятствия для развития полноценных мероприятий:

- ВИЧ-инфицированные находятся под контролем центров по профилактике и борьбе со СПИДом (центров СПИДа) и информация о них не доступна ПТД;
- профилактика туберкулеза, как и других инфекций, – ответственность центров СПИДа;
- консультации ВИЧ-инфицированных по вопросам диагностики туберкулеза и профилактического лечения – ответственность ПТД;
- отсутствие взаимодействия между ПТД и центром СПИДа;
- отсутствие единой скоординированной программы по контролю за туберкулезом у ВИЧ-положительных людей;
- недостаточные знания о ВИЧ-инфекции у врачей-фтизиатров и о туберкулезе у сотрудников центров СПИДа.

В соответствии с требованиями ВОЗ в каждой стране (регионе) должны быть организованы совместные действия центров СПИДа и противотуберкулезной службы по профилактике туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных, раннего его выявления, лечения туберкулеза, а также мероприятий, направленных на выявление ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом.

Таким образом, работа должна проводиться в следующих направлениях:

1. Координация действий и сотрудничество центра СПИДа и ПТД по работе с ВИЧ-положительными пациентами и выявлению ВИЧ среди больных туберкулезом:
  - создание координирующего органа и разработка совместной программы;
  - совместное планирование мероприятий;
  - эпидемиологический мониторинг за двумя инфекциями;
  - мониторинг и оценка реализации мероприятий;
  - распределение обязанностей и разработка схем направления пациентов.
2. Борьба с туберкулезом у ВИЧ-инфицированных:
  - активное выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (туберкулинодиагностика, рентгенологические и лабораторные методы);
  - химиопрофилактика туберкулеза по показаниям;
  - своевременное лечение больных туберкулезом в соответствии с принципами химиотерапии.
3. Борьба с ВИЧ у больных туберкулезом:
  - тестирование на ВИЧ больных туберкулезом;
  - обучение принципам безопасного секса;

- консультирование;
- лечение инфекций, передающихся половым путем;
- использование и обмен одноразовых шприцов;
- антиретровирусная терапия.

Проведение этой совместной работы крайне важно в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции в мире, в т.ч. и в России. Борьба с туберкулезом должна включать борьбу с ВИЧ-инфекцией, как мощной силой, обеспечивающей распространение туберкулеза; а борьба с ВИЧ-инфекцией должна включать борьбу с туберкулезом, как ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных.

### Рекомендуемая литература

1. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. Партнеры во имя здоровья, 2010. — 63 с. (эл. версия)
2. Gelmanova I.Y., Keshavjee S., Golubchikova V.T., Berezina V.I., Strelis A.K., Yanova G.V. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance Bulletin of the World Health Organization. — September 2007, 85 (9). — P. 703–711. (эл. версия)
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. — WHO. — P. 272. (эл. версия)
4. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 3. Принципы организации лечения больных туберкулезом в РФ. — С. 69–87, Глава 5. Межведомственное взаимодействие при выявлении и лечении больных туберкулезом. — С. 125–132, Глава 7. Роль дополнительной социальной помощи больным туберкулезом в повышении медицинской и экономической эффективности лечения. — С. 142–162, Глава 8. Вопросы принудительной госпитализации и изоляции больных туберкулезом, злостно уклоняющихся от лечения. — С. 163–181.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.

### Материально-техническое обеспечение

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## **Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом**

### **Тема 6.2. «Приверженность к лечению: лучшие отечественные и международные практики»**

*Количество аудиторных часов – 2*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – знакомство с примерами проектов лечения больных МЛУ-туберкулезом с высокой приверженностью к лечению.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- мероприятия, направленные на улучшение приверженности по опыту проекта в Томской области (Партнеры во имя здоровья);
- практические решения в организации лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в ряде проектов «Врачи без границ»;
- опыт других проектов, направленных на повышение приверженности к лечению.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», самоподготовке по модулю 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе», лекции и семинара по теме 6.1. «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе».

#### **Вводная часть (5 минут)**

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить перечень мероприятий, направленных на повышение приверженности к лечению больных МЛУ-туберкулезом.

#### **Основная часть (65–70 минут)**

Работа проводится в виде «круглого стола». Слушателям предлагается ознакомиться и обсудить опыт международных организаций «Партнеры во имя здоровья» и «Врачи без границ» в проектах по лечению больных МЛУ-туберкулезом (материалы проектов приложены). В процессе обсуждения ведущий делает необходимые пояснения и добавления. Слушатели предлагают комплекс мероприятий, который они считают оптимальным для реализации в своем регионе.

## **Заключение (15–20 минут)**

В заключение рекомендуется рассмотреть материалы других проектов и собственного опыта.

### **Краткий информационный материал к семинару модуля 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом» темы 6.2.**

#### **«Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»**

Мероприятия, направленные на улучшение приверженности к лечению в Томской области («Партнеры во имя здоровья»)

Лечение туберкулеза легких – это принятие антибактериальных препаратов в таблетированной и/или инъекционной формах в течение 8–24 месяцев 1–2 раза в день 6 дней в неделю. В силу разных причин не все больные придерживаются такого курса лечения и пропускают прием препаратов. Это ведет к активизации микобактерий туберкулеза и удлинению сроков лечения, нарастанию спектра устойчивости к противотуберкулезным препаратам и, как следствие, неэффективному лечению. Если больной прерывает лечение больше чем на 2 месяца, то регистрируется «отрыв от лечения», и лечение нужно начинать сначала.

Для улучшения приверженности к лечению (приема всех предписанных препаратов согласно схеме) существует несколько подходов, из которых наиболее эффективной считается стратегия DOTS, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), при которой прием всех препаратов проводится под непосредственным наблюдением медицинского работника или обученного волонтера. В сравнении с другими подходами, эта стратегия позволяет сократить количество отрывов до минимума.

В Томской области стратегия DOTS была внедрена с 1994 года, а с 2000 г. проводится лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по программе DOTS+. Процент «отрывов» от лечения, например, в гражданском секторе, составил в разные годы от 2 до 7,3% среди больных, проходящих лечение по программе DOTS, и от 6,6 до 29,0% среди больных, проходящих лечение по программе DOTS+. Увеличение «отрывов» было связано, в большей степени, с появлением больных со сложными социально-демографическими характеристиками: пациенты, самовольно прекратившие курс противотуберкулезного лечения в прошлом, страдающие алкоголизмом, наркоманией, лица БОМЖ и люди, освободившиеся из мест заключения. Среди множества причин пропусков приема препаратов часто встречающимися являются злоупотребление алкоголем, неудобный график

работы, семейные проблемы, и, реже, побочные эффекты от приема препаратов.

Итак, какие меры предпринимаются Томской противотуберкулезной службой в сотрудничестве со специалистами ПВИЗ для повышения приверженности лечению:

1. Организация контролируемого лечения.
2. Социальная поддержка.
3. Проект «Спутник».

### **1. Организация контролируемого лечения**

Противотуберкулезную помощь оказывают несколько организаций: медицинская служба УФСИН, Томская областная клиническая туберкулезная больница (ТОКТБ), Томский областной противотуберкулезный диспансер (ТОПТД), Томское отделение Российского Красного Креста (РКК). Помимо этого, имеются койки для лечения пациентов в Областной психиатрической больнице и в Центре социальной адаптации для лиц БОМЖ.

На амбулаторном этапе в городе пациент может принимать препараты в процедурных кабинетах поликлинического отделения и дневного стационара ТОПТД. Для пациентов, которые в силу разных причин не могут посещать процедурные кабинеты, функционирует патронажная служба (Стационар на дому).

В 2010 г. произошло увеличение числа обслуживаемых пациентов Стационаром на дому. В зависимости от количества и месторасположения больных, в дневную смену город делится на 3 маршрута, и каждая команда обслуживает свою часть города. В настоящее время осуществляется лечение 60 пациентов. Основная цель и сфера деятельности утренних смен патронажа на дому – осуществление непосредственно контролируемого лечения.

В вечернее время на первый план в работе Стационара на дому выходит поиск пациентов, которые по каким – либо причинам (алкоголизм, неудобный график работы, проблемы в семье и пр.) не явились на лечение или выпали из поля зрения туберкулезной службы более чем на 3 дня.

В сельских районах лечение организовано на ФАПах (фельдшерско-акушерский пункт), в процедурных кабинетах ЦРБ (центральная районная больница), либо на дому силами медицинских работников или волонтеров РКК. В четырех городах Томской области (Колпашево, Асино, Северск и Стрежевой) с 2010 г. функционируют стационары на дому, что дает возможность пациентам получать непосредственно контролируемое лечение в домашних условиях. Особо важен этот вид помощи в отдаленных районах, где

расстояние до ближайшего пункта контролируемого лечения исчисляется километрами.

Большую роль в организации контролируемого лечения играет контроль и обучение персонала, проводящего лечение в районах. С этой целью проводятся регулярные инспекторские визиты «кураторов» сельского отделения ТОПТД в районы области с посещением пунктов контролируемого лечения, проверкой документации и посещением больных на дому.

Преимственность между службами обеспечивается тесной работой и своевременной передачей документации. Например, перед освобождением пациента из лечебно-исправительного учреждения (ЛИУ) медицинская документация передается в амбулаторное звено. Раз в месяц социальный работник противотуберкулезного диспансера посещает Школу подготовки к освобождению. Цель посещения занятий – информировать пациентов, нуждающихся в продолжении лечения после освобождения, о местах лечения, о необходимости продолжения приема противотуберкулезных препаратов и соблюдении рекомендаций врача. Положительное влияние на осужденных в этом случае оказывает так называемый «феномен знакомого лица», то есть эффективность помощи возрастает в случае, если осужденному предоставлена возможность работать с одним и тем же социальным работником в период подготовки к освобождению и после выхода на свободу. Все пациенты, обратившиеся в ТОПТД после освобождения из колонии, в качестве поощрения получают продуктовый набор.

Информация о пациентах, готовящихся к выписке из Областной клинической туберкулезной больницы, за несколько дней до выписки передается участковому врачу амбулаторного звена или районному фтизиатру. Если речь идет о пациентах, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, то их мотивируют на прохождение всего курса лечения в условиях стационара.

## **2. Социальная поддержка**

Информация о пациентах, готовящихся к выписке из Областной клинической туберкулезной больницы, за несколько дней до выписки передается участковому врачу амбулаторного звена или районному фтизиатру. Если речь идет о пациентах, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, то их мотивируют на прохождение всего курса лечения в условиях стационара.

С целью мониторинга нужд и потребностей пациентов лечащий врач заполняет социальную карту на каждого больного, приступающего к лечению туберкулеза на амбулаторном этапе. Спе-

циалист по социальной работе ТОПТД проводит анализ заполненных карт и работает с пациентами, нуждающимися в помощи и поддержке (сопровождает их на всех этапах лечения).

В ТОПТД и ТОКТБ специалисты по социальной работе проводят консультирование по вопросам восстановления документов, оформления инвалидности, назначения и выплаты пенсионных пособий.

В качестве мотивации для посещения пункта контролируемого лечения больным выдаются ежедневные продуктовые наборы. Анализ, проведенный РКК, показал, что ежедневные продуктовые наборы более мотивируют, чем выдача всего объема пайка раз в неделю. Большую роль продуктовые наборы играют для сельских больных, и позволяют свести отрывы в лечении практически к нулю.

Для обеспечения проезда к точкам контролируемого лечения в городе больным, испытывающим материальные затруднения, ежемесячно выдаются проездные билеты. Пациенты из области имеют право на бесплатный проезд в город для обследования/консультации/лечения (из средств областного бюджета). За счет федерального бюджета пациенты имеют право на прохождение санаторно-курортного лечения: поддерживающая фаза, прохождение реабилитации после лечения.

Для бездомных людей в городе работает ОГУ «Центр социальной адаптации» (ЦСА). Цель деятельности ЦСА – социальное обслуживание лиц БОМЖ, трудовая реабилитация бездомных для восстановления способностей к профессиональной деятельности, а также социально – бытовая адаптация к условиям жизни в обществе. Услуги: ночлег, горячее питание, помощь в восстановлении документов, содействие в трудоустройстве, оформление в дома – интернаты и прочее. На базе этого центра открыто 2 палаты по 5 коек для пациентов, проходящих курс лечения туберкулеза и не имеющих жилья. Благодаря этому центру пациенты из числа лиц БОМЖ имеют возможность завершить курс лечения туберкулеза.

### **3. Проект «Спутник»**

С целью снижения случаев самовольного прекращения курса противотуберкулезной терапии и улучшения приверженности к лечению, с 1 декабря 2006 года по инициативе «Партнеров во имя здоровья» начал свою реализацию проект «Спутник».

На лечении в проекте «Спутник» находятся только самые сложные пациенты, для привлечения которых все остальные меры оказались неэффективными. Это больные, категорически отказы-

вающиеся от лечения или пропустившие более 25% препаратов в течение последних 1–2 месяцев, страдающие алкогольной и/или наркотической зависимостью и оказавшиеся в сложной жизненной ситуации. Решение о направлении на «Спутник» принимается коллегиально сотрудниками туберкулезной службы на комиссии по повышению приверженности.

Наиболее важной особенностью проекта является идеология, а не ресурсы. Основное отличие от других видов помощи – клиент-ориентированный подход. Главная цель проекта – мотивировать пациентов закончить полный курс терапии. Персонал занимается организацией контролируемого лечения в удобное для пациента места и время. Пациенты «Спутника» получают социальную поддержку, необходимые врачебные консультации на дому, препараты для купирования побочных эффектов, а также полную информацию о своем заболевании, необходимости и сроках лечения. Самое главное, что получают пациенты, – это внимание, забота и поддержка, которые помогают пройти длительный курс лечения от туберкулеза до конца.

В проекте задействованы квалифицированные медсестры и водитель. График работы с 8.00 до 20.00, 6 дней в неделю. Клиническую и координационную работу проводит доверенный врач-фтизиатр, а общую координацию и взаимодействие между службами города осуществляет сотрудник ПВИЗ. Так же как и на других пунктах контролируемого лечения, пациенты «Спутника» получают продуктовые наборы.

В 2010 г. в программу было включено 25 пациентов, 24 пациента успешно продолжили лечение в течение года.

С 17 декабря 2006 г. по 30 ноября 2008 г. на проект направлено 53 пациента, приверженность среди которых после включения в «Спутник» составила 83% (против 45–53% до включения). Всем им на сегодняшний день выставлены исходы: излечены 36 (67,9%), отрывы 9 (17%), неудача 3 (5,7%), умерло не от ТБ 3 (5,7%) (смерть от несчастных случаев вследствие злоупотребления алкоголем), переведено 2 (3,8%).

На наш взгляд, успех проекта заключается в более гибком подходе к организации лечебного процесса, командной работе персонала, разрушении барьеров в лечении, тесном взаимодействии с другими службами (наркологическая, социальная и т.д.), а самое главное, в толерантном отношении к пациентам.

### **Рекомендуемая литература**

1. Материалы сайта PARTNERS IN HEALTH  
<http://www.pih.ru/03/add.html>
2. Мишустин С.П., Таран Д.В. «Пациенто-ориентированные подходы в развитии приверженности к лечению больных туберкулезом в Томской области», материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» 20–22 октября 2011 г.
3. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Что для этого нужно? – Врачи без границ. – Октябрь 2011.

### **Материально-техническое обеспечение**

Мультимедийная (проекционная) демонстрационная система, экран, лазерная указка, флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Раздел 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ

### Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

#### Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»

*Количество аудиторных часов – 4*

##### Примерный план практического занятия

Цель занятия – формирование у слушателей навыка составления режима химиотерапии для больных МЛУ-туберкулезом при различных спектрах лекарственной устойчивости возбудителя, при наличии контакта с больным МЛУ-туберкулезом, при наличии нескольких курсов противотуберкулезной химиотерапии в анамнезе.

##### Вводная часть (20 минут)

Рекомендуется повторить основные принципы химиотерапии, режимы лечения больных с МЛУ возбудителя, алгоритм составления режима.

##### Основная часть (150 минут)

Участникам предлагаются задачи по теме занятия, в дальнейшем проводится их обсуждение.

##### Заключение (10 минут)

Подводя итоги занятия, преподаватель подчеркивает необходимость быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ, важность комплексного лечения больных с применением адекватной химиотерапии.

##### Примеры задач:

###### Задача № 1

Больной 54 лет, в течение 6 лет болен туберкулезом легких. В течение всего времени лечился препаратами как 1-го, так 2-го ряда в связи с возникновением и нарастанием лекарственной устойчивости МБТ сначала к изониазиду, рифампицину и стрептомицину (HRS), затем к канамицину, этамбутолу, офлоксацину, протионамиду (KEOfxPto). Процесс неуклонно прогрессировал и сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

При очередном поступлении в городскую туберкулезную больницу пациент предъявляет жалобы на значительную потерю веса, слабость, потливость, кашель с отделением гнойной мокроты, температуру до 37,8°C.

При осмотре – астеничен, кожные покровы бледные, влажные, увеличены подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон. В легких дыхание жесткое, выслушивается большое количество сухих и влажных хрипов с обеих сторон.

На рентгенограмме органов грудной клетки на фоне фиброзно – измененной легочной ткани в верхних долях обоих легких определяется несколько кольцевидных теней неправильной формы разных размеров с нечеткими контурами, наиболее крупная из которых до 6 см в диаметре, множество очагов отсева в окружающей легочной ткани.

В мокроте – МБТ(+++) по методу микроскопии и посева.

По данным выписок предыдущих госпитализаций – ЛУ к HRSEKOfxPto, чувствительность МБТ сохранена к ПАСК(PAS) и циклосерину (Cs).

#### **Вопросы:**

- 1) Как правильно сформулировать диагноз?
- 2) Какие диагностические мероприятия необходимо провести для уточнения спектра лекарственной устойчивости?
- 3) Как правильно назначить химиотерапию при широкой лекарственной устойчивости?
- 4) Каковы сроки интенсивной фазы лечения и фазы продолжения?

#### **Ответы:**

- 1) Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ МБТ.
- 2) Определение устойчивости МБТ к ПТП ускоренными методами. Методом «ТБ-Биочип» уточняется ЛУ к HRS, методом ВАСТЕС MGIT 960 уточняется ЛУ МБТ к этамбутолу и препаратам 2-го ряда: амикацину, капреомицину, левофлоксацину, моксифлоксацину и протионаиду.
- 3) Капреомицин, моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, линезолид, клацид или имипенем, циластатин или амоксициллина клавуланат (**Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Clr [Amx Imp]**).
- 4) Интенсивная фаза лечения продолжается не менее 6 месяцев, завершается после 2-х отрицательных посевов в течение 2-х месяцев подряд. Фаза продолжения включает не менее 4 ПТП с доказанной активностью не менее 18 месяцев с отменой инъ-

екционного препарата и обязательным включением фторхинолона последнего поколения (моксифлоксацин), пипразинамида, 2-х препаратов резервного ряда (цикloserин, ПАСК) и антибиотиков с противотуберкулезной активностью (линезолид, клацид).

### **Задача № 2**

Пациентка Х., 43 лет, изменения в легких выявлены при флюорографическом обследовании по месту работы по поводу мучительного сухого кашля. Направлена в ПТД по месту жительства, где при рентгенологическом обследовании в S6 правого легкого выявлена фокусная тень с нечеткими контурами без признаков деструкции, небольшое количество очагов отсева в окружающей легочной ткани.

При бронхологическом обследовании – инфильтративный туберкулез В6 справа.

При микроскопии мокроты – МБТ(++). При ПЦР мокроты – ДНК МБТ обнаружены. Методом «ТБ-Биочип» выявлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, мутаций в генах *gyrA*, *gyrB* не обнаружено, данных о ЛУ МБТ к другим препаратам нет.

Назначен 4-й режим химиотерапии.

Через 4 месяца терапии получена положительная клиническая и рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в S6 справа, при бронхологическом исследовании отмечается заживление туберкулеза В6.

### **Вопросы:**

- 1) Сформулируйте диагноз.
- 2) Назначьте режим химиотерапии.
- 3) Как называется такой вид лекарственной устойчивости?
- 4) Какой фторхинолон предпочтителен при данном спектре лекарственной устойчивости.
- 5) На какой срок лечения назначают фторхинолон?
- 6) Возможна ли коррекция химиотерапии после получения данных ЛУ МБТ методом ВАСТЕС MGIT 960?

### **Ответы:**

- 1) Инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе обсеменения. Инфильтративный туберкулез В6 справа. МБТ(+) МЛУ МБТ.
- 2) IV режим химиотерапии: капреомицин – 1,0, левофлоксацин – 0,7, пипразинамид – 1,5, ПАСК – 8,0, цикloserин – 0,75 или теризидон – 0,6/0,75, протионамид – 0,75 (Cm Lfx Z PAS Cs/Trd Pto).

- 3) Первичная МЛУ МБТ.
- 4) Левофлоксацин в дозе 750 мг/сут при однократном приеме после завтрака.
- 5) На весь срок лечения.
- 6) Да, при выявлении чувствительности к амикацину возможна замена капреомицина на амикацин/канамицин. При сохранении чувствительности к этамбутолу необходимо ввести этот препарат в схему терапии.

### **Задача № 3**

У пациентки Ш., 31 г., туберкулез выявлен 1 месяц назад при профилактическом обследовании при устройстве на работу. При рентгенологическом обследовании в верхних долях обоих легких выявляются множественные очаги с нечеткими контурами, местами сливающиеся в фокусы, определяются тонкостенные полости деструкции в обоих легких.

При микроскопическом исследовании мокроты выявлены МБТ.

Методом «ТБ-Биочип» выявлены мутации в гене *katG*, мутаций в генах *rpoB*, *gyrA*, *gyrB* не обнаружено. Посевы в работе.

При осмотре – температура 37,2°C, кожные покровы обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены, при аускультации дыхание ослабленное, в верхних отделах единичные влажные хрипы. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

### **Вопросы:**

- 1) Каков диагноз?
- 2) К каким препаратам выявлена устойчивость методом «ТБ-Биочип»?
- 3) Какое дополнительное исследование необходимо провести, чтобы назначить оптимальный режим химиотерапии?
- 4) Назначьте режим химиотерапии.
- 5) Каковы сроки лечения этой больной?

### **Ответы:**

- 1) Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+). МЛУ МБТ.
- 2) К изониазиду.
- 3) ВАСТЕС MGIT 960 – для определения чувствительности МБТ к препаратам 1-го ряда, а также фторхинолону, амикацину, капреомицину.
- 4) Режим химиотерапии: рифампицин, пиперазид, этамбутол, фторхинолон (левофлоксацин), амикацин/канамицин (**R Z E**

**Fq+ 2–3 мес Km /Am).** При выявлении дополнительной ЛУ к этамбутолу из схемы исключается этамбутол, лечение продолжается 4-мя препаратами (R Z Fq+ 2–3 мес. Km/Am).

- 5) При устойчивости к H(S) – 9 месяцев, при наличии дополнительной ЛУ к E или Z – 12 месяцев.

#### **Задача № 4**

У пациентки К., 25 лет, инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого выявлен 1 год назад. Лечилась по месту жительства по 1 режиму химиотерапии в течение 6 месяцев. Данных о лекарственной устойчивости получено не было. Ухудшение состояния в течение последней недели. Обратилась в клинику с жалобами на повышение температуры до 37,2°С, слабость, потливость, появление непродуктивного кашля.

При осмотре кожные покровы обычной окраски, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

При рентгенологическом исследовании – в верхней доли правого легкого определяются две рядом расположенные фокусные тени высокой интенсивности диаметром 2,5 и 3,5 см с нечетким наружным контуром без признаков деструкции. Единичные очаги отсева в окружающей легочной ткани.

В общем анализе крови: Hb – 127 г/л, эритроциты –  $4,15 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 19%, СОЭ – 26 мм/ч.

Газы крови – PaO<sub>2</sub> – 88 мм рт. ст, Pa CO<sub>2</sub> – 41 мм рт.ст.

При микроскопии мокроты – МБТ не обнаружены.

#### **Вопросы:**

- 1) Сформулируйте правильный диагноз.
- 2) Какие дополнительные методы исследования необходимо провести?
- 3) Каковы методы диагностики лекарственной устойчивости/ чувствительности?
- 4) На каком этапе обследования следует назначить химиотерапию? Какой режим химиотерапии Вы назначите пациентке?
- 5) Считаете ли Вы возможным назначить режим химиотерапии, включающий 4 препарата 1-го ряда и 2–3 препарата 2-го ряда? Почему?
- 6) Какую химиотерапию проводить в послеоперационном периоде в случае необходимости хирургического лечения через 4 месяца терапии при отсутствии данных ТЛЧ?

### **Ответы:**

- 1) Множественные туберкулемы верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(—).
- 2) Необходимо провести бронхоскопию с забором материала (браш-биоптат и др.) для проведения молекулярно-генетических и микробиологических исследований с целью обнаружения микобактерий и/или ДНК МБТ и определения лекарственной чувствительности МБТ.
- 3) Применение молекулярно-генетических и культуральных исследований на жидких средах для определения лекарственной чувствительности МБТ.
- 4) Химиотерапию следует назначать по результатам молекулярно-генетического исследования мокроты или браш-биоптата после проведения бронхологического исследования и сбора мокроты в течение 3-х последующих дней. При отрицательных результатах молекулярно-генетических исследований необходимо назначить 1-й режим химиотерапии — изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол — до получения данных ТЛЧ методом посева на жидких/твердых средах.  
После получения данных о лекарственной устойчивости — лечение назначить в соответствии с данными ТЛЧ.
- 5) Назначать комбинацию ПТП 1 и 2 ряда при отсутствии данных ТЛЧ опасно развитием дополнительной резистентности МБТ к препаратам 2 ряда, в т.ч. ШЛУ МБТ, в случае исходной МЛУ МБТ или полирезистентности.
- 6) В послеоперационном периоде химиотерапию следует назначать по результатам исследования резекционного материала молекулярно-генетическим методом на лекарственную чувствительность МБТ.

### **Задача № 5**

Больной 36 лет обратился в поликлинику с жалобами на слабость, потливость, повышение температуры до 37,3°С, одышку при физической нагрузке, кашель с отделением небольшого количества мокроты серозного цвета. При флюорографическом обследовании заподозрен туберкулез. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Направлен на консультацию фтизиатра.

При осмотре — кожные покровы нормальной окраски, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации — дыхание ослабленное, в верхних отделах правого легкого выслушиваются влажные хрипы, большое количество хри-

пов в подлопаточной области слева. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс = 88 ударов в минуту. АД = 120/80 мм рт. ст.

При рентгенологическом исследовании: в верхней доле правого легкого выявляется крупная фокусная тень с нечеткими контурами, состоящая из множества слившихся очагов с участками деструкции. В нижней доле левого легкого определяются очаги малой интенсивности с нечеткими контурами.

При микроскопии мазка мокроты выявлены КУМ(+++). Посевы мокроты в работе.

Анализ мокроты по методу GeneXpert: обнаружены ДНК микобактерий, устойчивые к рифампицину.

В общем анализе крови: Hb – 142 г/л, эритроциты –  $5,15 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 15%, СОЭ – 43 мм/ч.

### **Вопросы:**

- 1) Сформулируйте диагноз.
- 2) К какому виду лекарственной устойчивости следует отнести данную ЛУ? Почему?
- 3) Какой режим химиотерапии необходимо назначить пациенту на начальном этапе?
- 4) Нужно ли проводить другие методы исследования лекарственной устойчивости при наличии данных GeneXpert?

### **Ответы:**

- 1) Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+).
- 2) МЛУ, так как устойчивость к рифампицину в 95–97% сочетается с устойчивостью микобактерий к изониазиду.
- 3) IV режим химиотерапии: капреомицин, левофлоксацин, пирозинамид, протионамид, циклосерин или теризидон, ПАСК (**Sm Lfx Z Pto Cs/Trd PAS**).
- 4) Необходимо произвести посев на жидкие или плотные питательные среды, т.к. необходима информация о лекарственной чувствительности к др. препаратам 1-го и 2-го ряда для формирования индивидуального режима химиотерапии.

### **Задача № 6**

Пациент 37 лет болен туберкулезом легких в течение 3,5 лет. Лечился в различных стационарах препаратами 1-го и 2-го ряда с незначительным эффектом. Ухудшение состояния 1 неделю назад, когда появилась температура до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , потливость по ночам, усилился кашель, увеличилось количество мокроты.

При обращении во фтизиатрическую клинику пациент астеничен, кожные покровы обычной окраски, влажные. Увеличены

подмышечные лимфатические узлы в левой подмышечной области, безболезненные. При аускультации слева на фоне жесткого дыхания выслушиваются множественные сухие и влажные хрипы, больше в верхних отделах и подлопаточной области. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс = 88 ударов в минуту. АД = 110 /80 мм рт. ст.

При рентгенологическом обследовании в верхней доле левого легкого выявляется кольцевидная тень размером 3,5 x 5,5 см, неправильной формы, с толстыми стенками и нечеткими наружными контурами. В окружающей легочной ткани и в нижней доле слева – множество мягких очагов малой/средней интенсивности с нечеткими контурами.

При микроскопии мокроты обнаружены КУМ(+++). При ПЦР мокроты выявлены ДНК МБТ. Посев мокроты в работе.

Тест «ТБ-Биочип» выявил лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону.

В общем анализе крови: Hb – 122 г/л, эритроциты –  $3,85 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $11 \times 10^9$ /л лимфоциты – 15%, СОЭ (W) – 56 мм/ч.

#### **Вопросы:**

- 1) Сформулируйте диагноз.
- 2) Какой режим химиотерапии необходимо назначить пациенту до получения данных посева на лекарственную устойчивость МБТ?
- 3) Нужно ли назначать фторхинолон в режим химиотерапии? Почему?

#### **Ответы:**

- 1) Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). МЛУ МБТ (предШЛУ).
- 2) До получения данных посева необходимо назначить IV режим химиотерапии, включающий в себя: капреомицин, моксифлоксацин, пиразинамид, циклосерин, ПАСК, протионамид, антибиотик широкого спектра (линезолид или кларитромицин или имипенем циластатин или амоксиклава клавуланат) **Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Pto Lzd [Clr Amx Imp]**.
- 3) В режим химиотерапии необходимо подключить фторхинолон последнего поколения – моксифлоксацин, который может быть активен в отношении устойчивых к др. фторхинолонам микобактерий.

### Задача № 7

Пациент 63 г. обратился в клинику с жалобами на слабость, ночную потливость. Кашля и мокроты нет. Ухаживал за сыном – больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. При осмотре – кожные покровы обычной окраски, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс = 78 ударов в минуту, АД = 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

При КТ исследовании органов грудной клетки наблюдается небольшое усиление легочного рисунка, в верхних отделах левого легкого определяются единичные разнокалиберные очаги слабой интенсивности. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены.

В общем анализе крови: Hb – 125 г/л, эритроциты –  $3,96 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $7,9 \times 10^9$ /л лимфоциты – 20%, СОЭ (W) – 36 мм/ч.

При микроскопии мокроты МБТ не выявлены.

При ПЦР мокроты – ДНК МБТ не обнаружены.

При постановке пробы Манту – папула 20 мм.

Диаскин-тест – папула 11 мм.

#### Вопросы:

- 1) Как следует расценивать данное состояние пациента?
- 2) Какова диагностическая тактика?
- 3) Какой режим химиотерапии Вы предложите при подтверждении диагноза туберкулез?

#### Ответы:

- 1) Данное состояние пациента следует расценивать как возможное проявление начальной туберкулезной инфекции.
- 2) Необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями легких. С этой целью провести бронхоскопическое исследование с биопсией и исследованием материала цитологически, гистологически и микробиологически с использованием молекулярно-генетических методик на обнаружение микобактерий и определение лекарственной чувствительности.
- 3) IV режим химиотерапии, учитывая близкий контакт с сыном, больным МЛУ-туберкулезом.

### Задача № 8

Распишите режимы химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом при различных спектрах лекарственной устойчивости возбудителя по данным метода абсолютных концентраций.

№ культуры	H	R	S	E	Pro	K	Cap	Ofx	Cs	Pas
	1	40	10	2	30	30	30	2	30	1
1	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S
2	R	R	R	R	S	R	R	S	S	S
3	R	R	R	S	R	R	S	S	S	S
4	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
5	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S
6	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S
7	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R
8	R	R	R	S	S	R	S	R	S	S
9	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S

R – устойчива, S – чувствительна

### Рекомендуемая литература

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – Глава 9. Лечение туберкулеза.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
3. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden ВОЗ, 2004, 387 с.
4. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. ВОЗ, 2011. – 179 с.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. WHO, 2011– 33 pp.
7. TB ALLIANCE – [www.tballiance.org](http://www.tballiance.org).
8. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003.–173 с.
9. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с.

10. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4. – С. 81.
11. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. – Туберкулез и болезни легких, 2012. – № 4. – С. 3–8.
12. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология, 2011. – № 3. – С. 108–112.

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## **Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 5.3 «Купирование побочных реакций»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план проведения практического занятия**

Цель – формирование у слушателей навыка проведения мониторинга, профилактики и купирования аллергических, токсических и токсико-аллергических побочных реакций на основные и резервные противотуберкулезные препараты.

Практическое занятие проводится в малых группах, в основе – решение ситуационных задач по теме занятия.

#### **Вводная часть (5 минут)**

Участникам предлагаются задачи по теме занятия и перечень вопросов для последующего обсуждения.

#### **Вопросы:**

1. Какая побочная реакция развилась у больного?
2. Какой(ие) противотуберкулезный(ые) препарат(ы) мог(ли) ее вызвать?
3. Какие заболевания или состояния были у больного, которые способствовали возникновению этой побочной реакции?
4. Что должно было быть проведено и назначено больному для предотвращения побочной реакции?
5. Какие мероприятия необходимы для мониторинга побочной реакции в период химиотерапии?
6. Какова тактика врача при возникновении побочной реакции?

#### **Основная часть (160 минут)**

Работа проводится в малых группах. Слушатели решают предложенные задачи, затем проводится их обсуждение.

#### **Заключение (15 минут)**

Ведущий фиксирует внимание слушателей на плане мониторинга побочных реакций, методах предупреждения и устранения различных побочных реакций, возникающих в период химиотерапии у больных МЛУ-туберкулезом.

## Примеры ситуационных задач

### Задача № 1

Больной Ж., 45 лет. Туберкулез легких выявлен в местах лишения свободы 2 года назад. Получал лечение в ИТУ – 1 режим химиотерапии (Майрин-П), результат курса химиотерапии – неэффективный, подтвержденный бактериоскопией и посевом. После освобождения в противотуберкулезном стационаре по месту жительства был назначен 2Б режим (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин, офлоксацин). Лечился с перерывами. Результат курса – неэффективный, подтвержденный бактериоскопией и посевом. МБТ устойчивы к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину. Две недели назад больному был назначен 4 режим химиотерапии (капреомицин, пиразинамид, левофлоксацин, протионамид, ПАСК, циклосерин).

Предъявляет жалобы на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке, слабость, повышение температуры тела в вечернее время до 37,5–37,7°C, потерю массы тела, боли в правом подреберье, отсутствие аппетита, тошноту. При осмотре: больной истощен, кожные покровы бледные, влажные, легкая иктеричность склер, выявляется западение над- и подключичных областей. В легких отмечается бронхиальное дыхание, в верхних отделах обоих легких – с амфорическим оттенком. Печень увеличена, болезненна при пальпации.

При обследовании: в ОАК – лейкоцитоз, моноцитоз, лимфопения, СОЭ – 38 мм/ч; БК(+++) бактериоскопией, посев в работе; рентгенологически – в верхних отделах обоих легких каверны 2–3 см в диаметре с неравномерно утолщенными толстыми стенками, перикавитарная инфильтрация, разнокалиберные очаги в нижних отделах в обоих легких, корни легких подтянуты кверху.

### Ответы:

1. Гепатит.
2. Пиразинамид, протионамид, ПАСК.
3. Не указано.
4. Биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин) перед началом лечения, затем ежемесячно, при необходимости – дообследование и гепатопротекторы.
5. Биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин) каждые 2 недели.
6. Отмена препаратов, диета, гепатопротекторы, инфузионная терапия, противорвотные. Исключить вирусный гепатит. После разрешения симптомов возобновить прием препаратов, вводя

их последовательно по одному при постоянной проверке функции печени. Определить лекарственную устойчивость МБТ к препаратам резерва, при устойчивости к протионамиду – его исключить из схемы. Препараты, наиболее вероятно вызвавшие неблагоприятную реакцию, вводятся последними.

### Задача № 2

Больная Л., 24 г. Туберкулез легких выявлен 3 года назад по контакту с больным мужем. В течение 2-х лет лечилась по месту жительства препаратами 1-го ряда нерегулярно с незначительным положительным эффектом. В связи с выявлением у мужа, находившегося на стационарном лечении, лекарственной устойчивости ко всем ПТП, кроме ПАСК, циклосерина пациентке лечение заменили на 4 режим химиотерапии – ПАСК, капреомицин, циклосерин, пиперазид, моксифлоксацин, которые пациентка начала принимать амбулаторно.

Через 2 месяца лечения самочувствие несколько улучшилось, однако, стала предъявлять жалобы на судороги по ночам, непроизвольное сокращение мышц правой руки, перебои работы сердца.

Обратилась в клинику для продолжения лечения. При поступлении предъявляет жалобы на кашель с серозной мокротой, слабость, снижение массы тела на 5 кг, повышение температуры тела до 37,2°C, судороги и нарушение сердечно-сосудистой деятельности сохраняются.

При осмотре: вес 40 кг, кожные покровы обычной окраски, влажные, периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации в верхних отделах слева дыхание несколько ослабленное, единичные влажные хрипы.

Клинический анализ крови – небольшое ускорение СОЭ до 35 мм/ч, микроскопически МБТ(++), посев в работе. ВАСТЕС – рост (+). Устойчивость к H, R, Z, E, S.

На ЭКГ – ритм синусовый. Тахикардия до 110 ударов в минуту.

Рентгенологически – в верхней доле левого легкого определяется кольцевидная тень правильной формы с нечетким наружным контуром, немногочисленные очаги отсева в окружающей легочной ткани. Корни не изменены.

### Ответы:

1. Судорожный синдром.
2. Капреомицин, циклосерин, моксифлоксацин.
3. Не указано.

4. Определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно, консультация невролога.
5. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).
6. Уровень калия сыворотки крови, консультация невролога.
7. Отмена препарата, вызвавшего судороги, пиридоксин 200 мг, препараты калия или противосудорожный препарат.

### **Задача № 3**

У пациентки Ш., 31 г., туберкулез выявлен 1 месяц назад при профилактическом обследовании для устройства на работу. При рентгенологическом обследовании в верхних долях обоих легких выявляются множественные очаги с нечеткими контурами, местами сливающиеся в фокусы. Нельзя исключить полости деструкции. При микроскопическом исследовании мокроты выявлены МБТ. «ТБ-Биочип» выявил устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину.

При осмотре – температура 37°C. Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены, при аускультации дыхание ослабленное, в верхних отделах единичные влажные хрипы. Живот мягкий, печень не увеличена.

При поступлении в стационар назначено лечение по IV режиму химиотерапии – левофлоксацин, пиразинамид, капреомицин, протионамид, циклосерин, ПАСК. Через 1 месяц лечения у пациентки появился звон в ушах.

### **Ответы:**

1. Ототоксическая реакция.
2. Капреомицин.
3. Не имеется.
4. Консультация отоларинголога перед началом лечения, аудиограмма.
5. Аудиограмма ежемесячно в период назначения капреомицина.
6. Аудиограмма. Консультация отоларинголога. Снизить дозу капреомицина до 0,75. Назначить бетасерк, трентал.

### **Задача № 4**

Больная 34 г., 3 года назад выявлены множественные туберкулемы правого легкого. Пациентка с 19 лет страдает сахарным диабетом I типа. В течение 6 месяцев пациентка лечилась по I режиму химиотерапии. Далее проводились профилактические курсы. Однако процесс прогрессировал и трансформировался в фиброзно-кавернозный туберкулез С6 правого легкого.

При обращении в клинику у пациентки – температура до 38°C, кожные покровы бледные, влажные, пациентка истощена. При аускультации справа выслушиваются множественные сухие и влажные хрипы.

При рентгенологическом исследовании – в С6 правого легкого определяется полость распада неправильной формы с толстыми стенками, с уровнем жидкости. Множество очагов отсева в окружающей легочной ткани. В анализах мокроты выявлены МБТ по методу микроскопии. «ТБ-Биочип» выявил устойчивость к изониазиду, рифампицину.

ВАСТЕС рост (+), устойчивость к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду, этамбутолу, стрептомицину.

В клиническом анализе крови – лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ.

При исследовании функции почек – клиренс креатинина 50 мл/мин, мочевины 7,4, креатинин 115.

Функция печени в норме.

Сахар крови – 14,5 – 22,5 ммоль/л.

Пациентке назначен IV режим химиотерапии (капреомицин, левофлоксацин, пипразинамид, протионамид, циклосерин, ПАСК). Однако через 3 месяца лечения у пациентки появились жалобы на задержку мочи, отеки лица и нижних конечностей, боли в поясничной области.

При исследовании функции почек – клиренс креатинина 25 мл/мин, мочевины 15,8, креатинин 187,2.

#### **Ответы:**

1. Нефротоксическая реакция.
2. Капреомицин.
3. Сахарный диабет, возможно осложнение – нефропатия.
4. До начала лечения и ежемесячно креатинин, мочевины, клиренс креатинина.
5. Ежемесячно креатинин, мочевины, клиренс креатинина.
6. Провести коррекцию доз препаратов: капреомицин 12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю, 25–35 мг/кг/день 3 раза в неделю, циклосерин 250 мг х 1 раз в день или 500 мг х 3 раза в неделю, протионамид 250–500 мг х 1–2 раза в день, ПАСК 4 г х 2 раза в день, левофлоксацин заменить на моксифлоксацин. Диета с ограничением белка и соли, форсированный диурез, препараты, улучшающие функциональное состояние нефрона и устраняющие азот из кровотока.

### Задача № 5

Пациент 35 лет, заболел туберкулезом, находясь в ИТУ, где лечился в течение двух лет по I режиму химиотерапии – изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин с некоторым положительным эффектом. После освобождения в ПТД не обращался. Через 2 месяца почувствовал ухудшение самочувствия. Появился кашель с мокротой серозно-гнойного характера, повышение температуры до 37,5°C, слабость, потливость, похудел на 5 кг.

При рентгенологическом исследовании – в С6 левого легкого определяется крупная полость деструкции неправильной формы диаметром 6,5 см с толстыми стенками, имеется широкая спайка между задней стенкой каверны и висцеральной плеврой. В окружающей легочной ткани множество крупных очагов с нечеткими контурами.

При микроскопическом исследовании мокроты – МБТ(+++). «ТБ-Биочип» выявил устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину.

В клиническом анализе крови – лейкоцитоз, лимфопения, резкое ускорение СОЭ.

Пациенту назначена химиотерапия по IV режиму – моксифлоксацин, капреомицин, пиразинамид, циклосерин, ПАСК, протионамид.

В течение 1 месяца лечения самочувствие значительно улучшилось. Пациент поправился на 3 кг. В мокроте МБТ(++).

В общем анализе крови – отмечается снижение СОЭ и количества лейкоцитов.

Однако у пациента появились жалобы на боли в животе, повышенное газообразование, диарею. Стул до 6 раз в сутки, жидкий.

#### Ответы:

1. Дисбактериоз.
2. Моксифлоксацин, капреомицин, пиразинамид, циклосерин, ПАСК, протионамид.
3. Длительный прием антибактериальных препаратов.
4. Наблюдение за клинической картиной, пробиотики.
5. Наблюдение за клинической картиной.
6. Назначить бактериограмму. ПАСК принимать во время еды, запивая кислым соком (апельсиновый, томатный). Назначить энтерол и нистатин на 10–14 дней, через 5–6 дней добавить бифидумбактерин и лактобактерин лактобактерий, ферментные препараты, улучшающие пищеварение, поливитамины, щадящая диета.

### Задача № 6

Пациент М., 41 г., заболел туберкулезом 2,5 года назад. Лечился в ПТД по месту жительства сначала препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин) в течение 8 месяцев, далее нерегулярно различными препаратами 2-го ряда (в том числе канамицином, капреомицином, офлоксацином, ПАСК, протионамидом). Однако бактериовыделение продолжалось. Пациент направлен в ЦНИИТ РАМН для продолжения лечения.

При обследовании – жалобы на температуру до 37,2°C, слабость, потливость, похудание, кашель с выделением серозно-гноющей мокроты. При осмотре – астеничен, кожные покровы бледные, влажные, увеличены подмышечные лимфатические узлы, безболезненные. При аускультации над всей поверхностью легких выслушивается жесткое дыхание, множественные разнокалиберные хрипы, больше в верхних отделах и межлопаточной области.

При рентгенологическом обследовании в легких выявляются множественные разнокалиберные очаги, местами сливающиеся в фокусы, расположенные в большей степени в верхних и средних отделах обоих легких. На этом фоне в верхней доле левого легкого выявляется полость распада с толстыми стенками. Левый корень не визуализируется.

При микроскопии мокроты обнаруживается МБТ.

При ПЦР мокроты – ДНК МБТ(+). «ТБ-Биочип» – устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам.

ВАСТЕС – рост МБТ(+). Устойчивость к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, пиразинамиду.

Пациенту назначено лечение по IV режиму химиотерапии – капреомицин, моксифлоксацин, ПАСК в/в, пиразинамид, этамбутол, циклосерин, клацид.

Режим химиотерапии пациент переносил относительно удовлетворительно. Однако через 1 месяц химиотерапии стал отмечать снижение зрения на оба глаза, боль при движении глазных яблок, нарушение цветового зрения.

#### Ответы:

1. Неврит зрительного нерва.
2. Этамбутол.
3. Не указано.
4. Консультация офтальмолога перед назначением этамбутола.
5. При появлении симптомов.
6. Консультация офтальмолога и отмена этамбутола.

### Задача № 7

Больной Х., 54 г., изменения в легких выявлены по месту жительства при очередном ежегодном обследовании по месту работы. Заподозрен туберкулез легких. Самостоятельно обратился ЦНИИТ РАМН для прохождения лечения.

При поступлении жалоб не предъявляет. Отмечает, что кашляет по утрам с выделением небольшого количества мокроты. (Пациент курильщик). В последнее время несколько похудел, обратил внимание на снижение аппетита. Раздражителен.

При рентгенологическом обследовании в верхней доле левого легкого выявляется крупная фокусная тень средней интенсивности треугольной формы с четким нижним контуром, который проходит по междолевой борозде, и размытой верхней границей. Признаков деструкции не определяется.

При микроскопическом исследовании мокроты выявлены МБТ.

ПЦР мокроты – ДНК МБТ обнаружены. «ТБ-Биочип» – выявлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину.

В общем анализе крови – отмечается незначительный лейкоцитоз до 10,5, ускорение СОЭ (W) до 45 мм/ч.

Пациенту начато лечение по IV режиму химиотерапии – пиразинамид, левофлоксацин, протионамид, цикloserин, амикацин, ПАСК.

За 2 месяца лечения пациент поправился на 4,5 кг. Бросил курить, прекратился кашель с мокротой, пациент активен, хорошо контактирует с соседями по палате.

Однако стал предъявлять жалобы на боли в области коленных суставов обеих ног, а также в правом плечевом суставе. Из-за боли стал плохо спать по ночам. При подъеме с кровати утром ощущает скованность.

### Ответы:

1. Артралгия.
2. Пиразинамид, левофлоксацин.
3. Не указано.
4. Клинический мониторинг, мочевая кислота ежемесячно.
5. Клинический мониторинг, мочевая кислота ежемесячно.
6. Провести курс лечения нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Задача № 8**

Пациент П., 29 лет, военнослужащий, заболел туберкулезом легких по месту службы. Комиссовался. В ПТД по месту жительства выявлены изменения в легких. В мокроте обнаружены МБТ.

При рентгенологическом обследовании в верхней доле правого легкого выявлены две рядом расположенные кольцевидные тени со стенками 3–5 мм толщиной, с нечетким наружным контуром. В окружающей легочной ткани небольшое количество очагов отсева. При исследовании мокроты на ВАСТЕС получена устойчивость ко всем препаратам первого ряда.

В клиническом анализе крови – небольшое ускорение СОЭ.

В ПТД по месту жительства назначено лечение по IV режиму химиотерапии (канамицин, пиразинамид, левофлоксацин, циклосерин, ПАСК).

Через 2 месяца после начала лечения возникли головные боли, раздражительность.

Несмотря на возникшие нежелательные явления, химиотерапия не отменялась. Симптоматическое лечение не проводилось. Через 1 месяц после возникших проявлений пациент стал проявлять агрессивность, драться с другими пациентами, бросился на дежурного врача с ножом. В результате бригадой скорой психиатрической помощи доставлен в специализированную психиатрическую больницу.

**Ответы:**

1. Психоз.
2. Циклосерин, левофлоксацин.
3. Побочные реакции со стороны ЦНС за 1 месяц до развития психоза.
4. Клинический мониторинг, витамин В<sub>6</sub> 200 мг в день, при появлении головной боли и раздражительности – консультация психиатра, психотропные препараты по назначению психиатра.
5. Клинический мониторинг.
6. Отмена циклосерина и левофлоксацина, галоперидол или соннапакс, бензодиазепины. Консультация психиатра. После исчезновения симптомов – постепенное назначение теризидона (вместо циклосерина) и левофлоксацина под прикрытием психотропных препаратов.

**Задача № 9**

Пациентка К., 34 г., не замужем. Туберкулез легких выявлен 1,5 года назад. Лечилась по 1 режиму химиотерапии в течение 6 месяцев без эффекта. Далее переведена на 2 Б режим. Через 3 месяца

состояние не улучшилось. Продолжалось бактериовыделение. Пациентке назначались режимы химиотерапии, состоящие из препаратов 2-го ряда в различных комбинациях, однако отмечалась плохая их переносимость. Самостоятельно обратилась в ЦНИИТ РАМН.

При поступлении жалобы на температуру до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , кашель с отделением гнойной мокроты, слабость, потливость, похудание на 8 кг, одышку при физической нагрузке.

При обследовании – кожные покровы бледные, влажные, в правой подмышечной области пальпируются увеличенные, безболезненные лимфатические узлы. В легких дыхание ослабленное с жестковатым оттенком. В верхних отделах справа выслушивается большое количество влажных хрипов. Тоны сердца ритмичны, пульс 92 удара в минуту, АД 100/70 мм рт. ст.

При рентгенологическом обследовании – в верхней доле и С6 правого легкого на фоне фиброза окружающей легочной ткани выявляется система полостей неправильной формы с толстыми стенками, с нечетким наружным контуром. Множество очагов отсева в окружающей легочной ткани. Тень средостения смещена вправо.

При микроскопии мокроты – выявляются МБТ(+++).

ВАСТЕС – рост (+). Устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, пиперазину, этамбутолу, стрептомицину.

НАИН-тест – устойчивость МБТ к фторхинолонам, аминогликозидам.

Пациентке назначен режим химиотерапии – пиперазид, циклосерин, ПАСК, моксифлоксацин, капреомицин, линезолид в/в.

На фоне проводимого лечения за 1,5 месяца у пациентки исчезли симптомы интоксикации, уменьшилось количество мокроты, поправилась на 3 кг.

Однако стали появляться мучительные головные боли, плаксивость, сонливость.

**Ответы:**

1. Депрессия.
2. Циклосерин, моксифлоксацин.
3. Не указано.
4. Клинический мониторинг, витамин В<sub>6</sub> 200 мг.
5. Клинический мониторинг.
6. Психотерапия, консультация психиатра, антидепрессанты.

**Задача № 10**

Пациентка Х., 43 г., изменения в легких выявлены при флюорографическом обследовании по месту работы по поводу мучительного сухого кашля. Направлена в ПТД по месту жительства, где при рентгенологическом обследовании в С6 правого легкого выявлена фокусная тень с нечеткими контурами без признаков деструкции, небольшое количество очагов отсева в окружающей легочной ткани.

При бронхологическом обследовании – инфильтративный туберкулез Б6 справа.

При микроскопии мокроты – МБТ(++).

ПЦР мокроты – ДНК МБТ обнаружено. «ТБ-Биочип» – устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину.

Пациентке назначен IV режим химиотерапии – протионамид, левофлоксацин, амикацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин.

На фоне лечения через 4 месяца получена положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в С6 справа, при бронхологическом исследовании отмечается заживление туберкулеза Б6.

Однако на фоне лечения стали отмечаться тошнота, рвота после приема препаратов, отвращение к пище.

**Ответы:**

1. Тошнота и рвота.
2. Протионамид, ПАСК, пиразинамид.
3. Не указано.
4. Клинический мониторинг, АЛТ, АСТ, билирубин ежемесячно, электролиты еженедельно до исчезновения тошноты и рвоты, затем ежемесячно.
5. Дезинтоксикационная терапия, коррекция водно-электролитных нарушений, противорвотные. Включать в режим химиотерапии препараты поэтапно, чтобы понять, какой препарат вызывает подобную реакцию.

**Задача № 11**

Пациент заболел туберкулезом легких в МЛС. За время нахождения в заключении в течение 3 лет получал лечение по I режиму. Однако процесс неуклонно прогрессировал. При освобождении обратился в ПТД по месту жительства с жалобами на слабость, потливость, кашель с мокротой, плохой аппетит, снижение массы тела на 5 кг.

При рентгенологическом исследовании в С6 правого легкого определяется крупная каверна неправильной формы, соединенная крупными фиброзными спайками с плеврой. Множество очагов отсева в окружающей легочной ткани и противоположном легком. Органы средостения несколько смещены вправо.

При микроскопическом исследовании – МБТ(+++).

Учитывая длительный прием препаратов 1 ряда, пациенту назначено лечение по IV режиму химиотерапии – протионамид, амикацин, ПАСК, офлоксацин, циклосерин.

Через 1,5 недели после начала лечения пациент стал жаловаться на тошноту, рвоту, боли в области желудка, отсутствие аппетита, расстройства стула. В анамнезе – хр. гастрит.

При пальпации живота определяется значительная болезненность в области эпигастрия. Из-за массивного бактериовыделения в амбулаторных условиях гастроскопию провести не удалось.

#### **Ответы:**

1. Гастрит.
2. Протионимид, ПАСК.
3. Хр. гастрит.
4. Клинический мониторинг, гастроскопия по показаниям перед началом лечения, АЛТ, АСТ, билирубин, электролиты ежемесячно.
5. Клинический мониторинг АЛТ, АСТ, билирубин, электролиты еженедельно до исчезновения симптомов гастрита.
6. Гастроскопия. ПАСК, протионамид временно отменить. Назначить ранитидин 1 т х 2 р в день или омепразол 1 т х 2 раза в день, антациды (за 4 часа до или 4 часа после приема химиопрепаратов). Пробиотики – линекс 1 т х 3 раза в день, бифидумбактерин 2 п х 3 раза в день. При купировании симптомов прием препаратов можно возобновить (возможно снижение дозы – протионамид по 0,25 х 2 раза; ПАСК предпочтительно в/в).

#### **Задача № 12**

У больной Х., 54 г., туберкулез легких выявлен впервые. Длительное время не обследовалась. Обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на температуру в течение 2 недель до 37,4°С, кашель с отделением серозно-гнойной мокроты, потливость. При тщательном сборе анамнеза оказалось, что слабость и потливость и подкашливание беспокоят уже в течение длительного времени. Пациентка не курит.

При рентгенологическом исследовании в С1–2 левого легкого выявляется кольцевидная тень диаметром около 3,5 см с нечет-

кими контурами, со стенками 3–5 мм. Единичные очаги отсева в окружающей легочной ткани.

Пациентка направлена в ПТД по месту жительства, где при микроскопическом исследовании мокроты выявлены МБТ.

Начато лечение по I режиму химиотерапии с удовлетворительной переносимостью и положительной клинической динамикой – нормализовалась температура, исчезли потливость и выделение мокроты. Однако при получении данных посева получены данные о лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину.

В связи с чем режим химиотерапии изменен на IV – пипразинамид, амикацин, циклосерин, левофлоксацин, протионамид, ПАСК.

На 7 мес. лечения по IV режиму при контрольном обследовании зарегистрирован подъем ТТГ до 6,8 мкМЕ/мл.

**Ответы:**

1. Гипотиреоз.
2. Протионамид, ПАСК.
3. Не указано.
4. ТТГ 1 раз в 6 месяцев.
5. ТТГ ежемесячно до нормализации показателя.
6. Консультация эндокринолога, левотироксин 25–150 мг/сутки.

**Рекомендуемая литература**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. – С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. – С. 97–110 (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011 – 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977 – 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004 – 208 с.

6. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – *Lancet*, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012;16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Модуль 7. Инфекционный контроль

### Тема 7.1. «Программные (управленческие) и административные меры»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план практического занятия

Цель занятия – получение практического навыка по составлению плана мер инфекционного контроля противотуберкулезного учреждения.

Работа проводится в малых группах. Слушатели составляют и обсуждают планы мер инфекционного контроля своих противотуберкулезных учреждений.

#### Вводная часть (10–15 минут)

Ведущий семинара обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется повторить основные меры управленческого и административного инфекционного контроля. Обсуждается план инфекционного контроля – необходимый фактор полноценной программы снижения риска в любом учреждении.

#### Основная часть (45–65 минут)

Работа проводится в малых группах. Группе слушателей предлагается составить план мер инфекционного контроля в своем противотуберкулезном учреждении (отделении) по следующему формату (количество пунктов не ограничено).

№	Наименование мероприятий	Сроки реализации	Ответственный	Результат	Бюджет	Примечания
<b>Управленческий контроль</b>						
1						
2						
<b>Административный контроль</b>						
1						
2						
<b>Инженерно-технический контроль</b>						
1						
2						
<b>Индивидуальный контроль</b>						
1						

Ведущий практического занятия в процессе работы помогает участникам в составлении планов.

По завершении работы проводится обсуждение планов инфекционного контроля, составленных слушателями (слушатели дают краткую характеристику своего учреждения или отделения и излагают свой план)

### **Заключение (25–30 минут)**

В заключение ведущий занятия акцентирует внимание на основных проблемах, возникших при выполнении задания, совместно разбираются спорные вопросы.

### **Рекомендуемая литература**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – С. 59. (эл. версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с.
3. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. WHO, 2010. – 150 pp.

### **Материально-техническое обеспечение**

Флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## **Модуль 7. Инфекционный контроль**

### **Тема 7.3. «Индивидуальные меры инфекционного контроля»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план практического занятия**

Цель занятия – получение практического навыка по тестированию респираторов на плотность прилегания (фит-тест). На занятиях слушатели самостоятельно проводят фит-тест.

#### **Вводная часть (20–30 минут)**

Ведущий обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется повторить виды средств индивидуальной защиты, используемые в инфекционном контроле при туберкулезе, виды респираторов, правила надевания и хранения респираторов.

#### **Основная часть (90–130 минут)**

Работа проводится в два этапа. Слушателям демонстрируется ролик работы тестовой системы «Ингавит» по тестированию респираторов на плотность прилегания (*видеоролик представлен на компакт-диске*). Затем ведущий занятия и один из слушателей демонстрируют проведение теста, делают выводы. Затем слушатели тестируют друг друга согласно предложенной методике под руководством ведущего занятия.

#### **Заключение (50–60 минут)**

В заключение ведущий занятия акцентирует внимание на основных проблемах, возникших при выполнении задания.

#### **Краткий информационный материал к практическому занятию модуля 7 «Инфекционный контроль» темы 7.3.**

##### **«Индивидуальные меры»**

Цель тестирования прилегания респиратора: обеспечение возможности безопасно использовать респиратор соответствующей модели и размера с минимальным риском утечки воздуха.

##### Необходимость фит-теста:

- обеспечение адекватного прилегания респиратора при его использовании;
- определение соответствующей марки, модели респиратора;
- определение соответствующего размера.

Физические факторы, способствующие плохому прилеганию респиратора

- потеря //увеличение веса тела;

- рубцовые деформации лица;
- изменения конфигурации зубов;
- волосяной покров на лице;
- косметические операции;
- избыточное применение косметики;
- настроение (улыбаться // хмуриться);
- телодвижения.

Пути утечки воздуха:

- через воздухоочистительный элемент;
- через клапан выдоха;
- в области соприкосновения респиратора и кожи.

Применение фит-теста было начато Программой сертификации респираторов Бюро Горнодобычи США. Проводился тест с угольной пылью:

- испытуемый надевает респиратор;
- угольная пыль подается на лицо испытуемого;
- испытуемый снимает респиратор;
- респиратор не проходит тест, если имеются следы пыли на лице испытуемого;

Известные и применяемые методы для проведения качественного фит-теста:

- Isoamyl acetate.
- Раздражающий аэрозоль.
- Сахарин.
- Bitrex ТМ.

Сахарин и Bitrex ТМ могут использоваться для всех респираторов (серии 95, 99 и 100; а также FFP2 и FFP3). Тесты основаны на вкусовых ощущениях тестируемого и требуют применения тестового колпака.

Наборы для проведения фит-тестов разрабатываются и выпускаются производителями респираторов. Тесты проводятся с использованием наборов в соответствии с инструкцией.

Качественный тест прилегания должен проводиться, когда сотруднику впервые выдается респиратор, а затем ежегодно. Дополнительное тестирование проводится при изменении физических параметров размеров лица, смене типа респиратора.

Фит-тест заключается в распылении тестового агента (Bitrex ТМ – горький или сахарин – сладкий) под колпак при надетом респираторе. Если испытуемый не чувствует вкуса, значит, имеет место достаточное прилегание респиратора к лицу.

**Содержимое набора**

1. Небулайзер.
2. Колпак.
3. Воротник.
4. Раствор для определения чувствительности.
5. Раствор для тестирования.

**Методика проведения теста:**

Тест на чувствительность — испытательный тест (в течение 1 минуты) проводится с надетым колпаком без респиратора. Во время проведения оценки чувствительности испытуемый дышит через приоткрытый рот со слегка вытянутым языком. Испытуемого просят сообщить, когда он(а) почувствует горечь во рту.

**Упражнения теста на чувствительность**

1. Нормальное дыхание.
2. Глубокое дыхание.
3. Движения головой из стороны в сторону.
4. Движения головой вверх и вниз.
5. Разговор без перерыва.
6. Бег на месте.
7. Нормальное дыхание.

Делают 10 нажатий, если испытуемый чувствует горечь во рту, переходят к фит-тесту. Если испытуемый не ощущает горечь после 30 нажатий, фит-тест не проводится.

Тест на чувствительность или определение порога чувствительности проводится без надевания респиратора и предназначен для того, чтобы определить, что испытуемый способен ощущать вкус Vitrex. Во время теста на чувствительность, также как и во время тестирования прилегания респиратора, на испытуемого надевают колпак, покрывающий голову и плечи в диаметре около 30,5 см, высотой около 35,6 см. Передняя часть колпака должна быть прозрачной и позволять свободные движения головой при одетом респираторе. Передняя часть колпака должна иметь отверстие размером 3/4 дюйма (1,9 см) напротив носа тестируемого для введения сопла небулайзера.

**Процедура проведения фит– теста с аэрозодем Vitrex:**

- Тестируемый не должен есть, пить (ничего кроме воды), курить, жевать резинку за 15 минут до проведения теста.
- Тестируемый надевает колпак при надетом респираторе.
- Респиратор должен быть правильно надет, подогнан и, если необходимо, оснащен соответствующими фильтрами.

**Методика проведения фит-теста с аэрозолем Vitrex:**

- Также как и ранее, испытуемый дышит через приоткрытый рот со слегка вытянутым языком.
- Испытуемого просят сообщить, когда он(а) почувствует горечь во рту.
- Сопло небулайзера вставляют в отверстие колпака, и начальная концентрация тестового раствора Vitrex вводится под колпак тем же количеством нажатий на небулайзер (10, 20 или 30), что и при проведении теста на чувствительность у того же испытуемого.
- После создания аэрозоля тестируемого просят выполнять упражнения (проводятся в течение 1 минуты):
  1. Спокойное дыхание.
  2. Глубокое дыхание.
  3. Движения головой из стороны в сторону.
  4. Движения головой вверх и вниз.
  5. Разговор без перерыва.
  6. Прыжки на месте.
  7. Спокойное дыхание.
- Тестируемый должен сообщить, если он(а) ощущает горечь во рту.
- Если тестируемый не ощущает горького вкуса во время теста, фит-тест считается положительным.
- Если тестируемый сообщает о появлении горечи во рту, тест считается неудовлетворительным, необходимо провести фит-тест в полном объеме с другим респиратором.

**Рекомендуемая литература**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – С. 59. (эл.версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с.
3. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. WHO, 2010. – 150 pp.

**Материально-техническое обеспечение**

Набор для проведения фит-теста, респираторы различных моделей, флип-чарт, маркеры, бумага формата А4.

## Модуль 8. Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе

### Тема 8.1. «Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»\*

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план практического занятия

Цель занятия – получение практического навыка по заполнению учетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза. На занятии слушатели самостоятельно заполняют учетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза\*\*.

#### Вводная часть (20–30 минут)

Ведущий занятия обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуются повторить определения регистрационных групп больных МЛУ-туберкулезом (впервые выявленный, рецидив, после неэффективного курса химиотерапии по 1/3 режиму, после неэффективного курса химиотерапии по 2А/2Б режиму, после прерывания курса химиотерапии, переведенный для продолжения лечения, прочий) и возможных исходов лечения (эффективный курс, неэффективный курс, умер, прерывание курса химиотерапии, выбыл), назвать учетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза.

#### Основная часть (90–130 минут)

Работа проводится в два этапа. Сначала каждому слушателю предлагается заполнить учетную форму № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ» на одного больного МЛУ-туберкулезом, слушатели моделируют ситуацию самостоятельно. При этом ведущий практического занятия распределяет задания слушателям таким образом, чтобы больные МЛУ-туберкулезом максимально различались по регистрационным группам и исходам химиотерапии. Затем по мере готовности каждый слушатель вносит данные на своего больного в учетную форму № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобакте-

\* Учетные формы представлены на компакт-диске.

\*\* Необходимо отметить, что на момент подготовки методических рекомендаций представленные учетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза не утверждены приказом МЗ РФ, а лишь включены в его проект. При утверждении соответствующего приказа МЗ РФ необходимо использование утвержденных учетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза при проведении практического занятия.

рий туберкулеза». Ведущий практического занятия в процессе работы помогает участникам в заполнении учетных форм.

### **Заключение (50–60 минут)**

В заключение ведущий занятия акцентирует внимание на основных проблемах, возникших при выполнении задания, совместно разбираются сложные случаи.

### **Краткий информационный материал к практическому занятию модуля 8 «Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе» темы 8.1. «Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»**

#### **ИНСТРУКЦИЯ**

##### **по заполнению учетной формы № 01-МЛУ-ТБ/у**

##### **«Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ»**

Учетная форма № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ» (карта № 01-МЛУ-ТБ/у) заполняется на каждый случай лечения больного туберкулезом с установленным бактериовыделением штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Карта № 01-МЛУ-ТБ/у ведется районным фтизиатром либо фтизиатром стационара. Карта № 01-МЛУ-ТБ/у заполняется при принятии решения Центральной врачебной клинической комиссии о назначении или переводе больного на 4 (четвертый) режим химиотерапии.

Карта № 01-МЛУ-ТБ/у предназначена для регистрации основной информации о больном на протяжении всего курса химиотерапии. Карта № 01-МЛУ-ТБ/у следует за больным по всем этапам лечения и заполняется медицинскими работниками, участвующими в процессе лечения больного туберкулезом, либо в контроле за приемом препаратов, по мере поступления информации. По окончании курса химиотерапии карта № 01-МЛУ-ТБ/у должна быть подшита к амбулаторной карте по месту регистрации больного, а копия – передана в организационно-методический отдел областного (краевого, республиканского, окружного) противотуберкулезного диспансера для сверки данных с формой № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных МЛУ-туберкулезом» (Журнал № 03-ТБ/у МЛУ).

В верхней части карты указывается региональный регистрационный номер. Региональный регистрационный номер присваивается в областном (краевом, республиканском, окружном) про-

тивотуберкулезном диспансере, ответственным за ведение журнала № 03-ТБ/у в субъекте Российской Федерации, каждому случаю туберкулеза в день решения о необходимости проведения курса химиотерапии больному по 4 режиму химиотерапии. Нумерация случаев лечения ведется в областном (краевом, республиканском, окружном) журнале № 03-ТБ/у МЛУ. Принята непрерывная нумерация в течение года. Региональный регистрационный номер записывается дробью, в числителе которой ставится номер по порядку, а в знаменателе – шифр района. Далее проставляется год и квартал, в котором больной зарегистрирован в областном (краевом, республиканском, окружном) Журнале № 3-ТБ/у МЛУ.

В пункте 1 вписывают печатными буквами фамилию, имя, отчество больного в ячейки сетки.

В пункте 2 указывают полный адрес и телефон по месту фактического проживания больного.

В пункте 3 вписывают фамилию, имя, отчество, адрес и телефон одного из близких родственников или друзей. Эти сведения необходимы для поиска больного в случае прерывания курса химиотерапии.

В пункте 4 указывают пол больного с помощью знака «Ц».

В пункте 5 указывают число, месяц и год рождения.

В пункте 6 указывают полное число лет на момент регистрации больного.

Пункты 7, 8, 9 и 10 заполняют на основании данных медицинской документации пациента. В пункт 7 вносится дата установления диагноза туберкулеза на основании сведений, содержащихся в «Извещении о больном с впервые в жизни установленном диагнозе туберкулеза – 1; с рецидивом туберкулеза – 2» (учетная форма № 089/у-туб, утверждена приказом Минздрава РФ от 13.08.2003 № 410). В пункте 8 указывается дата регистрации больного на лечение по 4 режиму на ЦВКК. Дата первого обнаружения множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (пункт 9) и группа диспансерного учета на момент обнаружения МЛУ МБТ (пункт 10) фиксируются согласно данным, содержащимся в контрольной карте диспансерного наблюдения (форма № 030-4/у). Дата первого обнаружения МЛУ – это дата взятия материала для бактериального исследования.

В пункт 11 заносятся сведения о диагнозе больного туберкулезом, которые отмечаются с помощью знака «Ц». При наличии нескольких локализаций туберкулезного процесса отмечаются все зарегистрированные варианты (например, туберкулез легких и ту-

беркулез других органов дыхания). При наличии внелегочной формы туберкулеза в строчку вписывается ее локализация. Для больных сочетанной туберкулез/ВИЧ-инфекцией (код В20.0) дополнительно делается отметка «Ц» в ячейке 11.4.

В пункте 12 отмечаются сведения о группе больного, которые отмечаются с помощью знака «Ц» в нужной ячейке.

Выделяют следующие группы больных:

- впервые выявленный (новый случай) — это больной, ранее никогда не получавший противотуберкулезные препараты или лечившийся менее месяца, и у которого обнаружена МЛУ МБТ в материале, взятом до начала химиотерапии;
- рецидив туберкулеза — это больной, ранее прошедший эффективный курс химиотерапии, у которого вновь появились признаки активного туберкулеза и было выявлено наличие МЛУ МБТ;
- после прерывания курса химиотерапии — это больной, возобновивший курс химиотерапии после прерывания лечения на срок 2 месяца и более, и у которого была обнаружена МЛУ МБТ;
- после неэффективного курса химиотерапии по 1/3 режиму — это больной, который получал лечение противотуберкулезными препаратами более 1 месяца по 1 или 3 режиму с исходом «неэффективный курс», и у которого выявлена МЛУ МБТ в материале, взятом не ранее 1 месяца от начала химиотерапии;
- после неэффективного курса химиотерапии по 2А/2Б режиму — это больной, у которого предшествующий курс лечения по 2А/2Б режиму оказался неэффективным, и у которого была обнаружена МЛУ МБТ;
- переведенный для продолжения лечения — это больной, прибывший с медицинской документацией из другого субъекта Российской Федерации или другого ведомства для продолжения лечения по 4 режиму химиотерапии;
- прочие — это любой другой больной, который не может быть отнесен к вышеперечисленным группам и в отношении которого принято решения о проведении курса химиотерапии по 4 режиму. К данной группе относятся больные туберкулезом, у которых была выявлена МЛУ МБТ более года назад, а лечение по 4 режиму химиотерапии не проводилось.

В пункте 13 фиксируют данные о факте лечения препаратами первого ряда до установления МЛУ и факте лечения препаратами второго ряда, которые отмечают с помощью знака «Ц» в нужной ячейке.

Пункт 14 заполняют по данным медицинской документации об эпизодах предыдущего лечения. В графе 2 фиксируют дату начала лечения, в графах с 3 по 19 отмечают суммарно принятые дозы препаратов, которые больной принимал ранее. В графе 20 вносятся дата окончания лечения, а в графе 21 — исход предыдущего лечения согласно кодам, приведенным внизу таблицы.

Пункт 15 «Исход курса химиотерапии» — предназначен для регистрации исхода курса химиотерапии. Выделяют 5 исходов курса химиотерапии для больного с МЛУ: «Эффективный курс химиотерапии», «Неэффективный курс химиотерапии», в том числе отмена ПТП по медицинским показаниям «Умер», «Прерывание курса химиотерапии», «Выбыл».

В строку 1 «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», вносятся данные:

«Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом» — этот исход регистрируется, когда больной получил все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, и к концу курса зарегистрировано, по крайней мере, пять отрицательных результатов посева мокроты за последние 12 месяцев фазы продолжения (указаны сроки проведения посева мокроты, а не сроки получения результатов).

Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» — этот исход регистрируется, когда больной получил все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии и к концу курса нет 5 отрицательных результатов посевов (например, отсутствие мокроты и т.д.). В графу «Дата» выставляется дата последней принятой дозы препаратов.

В строку 2 вносятся данные о неэффективном курсе химиотерапии.

«Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом и данными клинико-рентгенологического обследования». Исход регистрируется, если у больного:

- два и более положительных результата культурального исследования материала, взятого на 10–12 месяце интенсивной фазы химиотерапии;
- положительные результаты культурального исследования в любом из трех посевов, полученных в конце фазы продолжения химиотерапии;
- произведена отмена всех противотуберкулезных препаратов по медицинским показаниям.

В графе «дата» проставляется дата решения клинико-экспертной врачебной комиссии.

В строке 3 отмечается исход «Умер от туберкулеза» в случае смерти больного от туберкулеза или «Умер от других причин» в случае смерти больного не от туберкулеза в период лечения. При этом проставляется дата смерти.

В случае прерванного лечения на 2 и более месяца (строка 4) в соответствующую строку проставляется дата приема последней суточной дозы противотуберкулезных препаратов.

Выбывшим (строка 5) считается больной, который выехал из субъекта Российской Федерации в неизвестном направлении и окончательный исход лечения которого неизвестен.

Таблица «Примечания» предназначена для записи примечаний. В ней можно регистрировать важные сведения о больном, не предусмотренные другими разделами Карты № 01-ТБ/у МЛУ. Например: возникновение аллергических или токсических реакций, факт злоупотребления алкоголем, место, в которое выбыл больной и т.д.

Таблица 16 предназначена для фиксации результатов бактериологических и рентгенологических исследований пациента в процессе лечения. Бактериологическое исследование материала проводится следующим образом: микроскопия материала проводится ежемесячно, культуральное исследование ежемесячно до получения двух отрицательных результатов двукратного культурального исследования материала с разницей в 30 дней. После этого кратность исследования составляет один раз в два месяца. Рентгенологическое исследование проводится не реже 1 раза в 4 месяца.

В графе 1 регистрируют месяцы лечения больного, в течение которых проводится исследование.

В графах 2–22 отмечают данные бактериологического исследования. При этом в графе 2 фиксируют дату забора материала на исследование (цифрами), в графе 3 – лабораторный регистрационный номер этого исследования (цифрами), в графе 4 – записывают результаты микроскопии мокроты в соответствии с градацией результатов: «–», «1+», «2+» или «3+». или точное число обнаруженных КУМ в полях зрения. В графу 5 – записывают результат культурального исследования в соответствии с градацией результатов: минус «–», «1+», «2+» или «3+».

В графах 6–22 отмечают дату и результаты теста на чувствительность к различным лекарственным препаратам. Если лаборатория производит тесты на чувствительность к более расширен-

ному перечню препаратов, чем указано в таблице, то их названия вписываются в пустые ячейки (графы 21, 22).

В графе 23 фиксируют данные рентгенологического исследования с помощью цифрового кода согласно сноске под таблицей.

В примечание (графа 24) вписывают сведения о дополнительном обследовании, указывающие на развитие побочных эффектов и другие важные особенности.

В таблице 17 регистрируют проведенные больному лечебные мероприятия. Каждая малая таблица соответствует одному месяцу лечения. В строках таблицы фиксируются назначенные и принятые противотуберкулезные препараты. В верхнем левом углу таблицы вносится год и календарный месяц. В левую графу таблицы врач-фтизиатр вписывает назначенные им препараты с обозначением суточных доз. В следующих пронумерованных графах (1–31) работник, выдающий больному противотуберкулезные препараты, отмечает суточную дозу каждого препарата. Если больной принял полную суточную дозу препарата, то ставится знак «+», если пропустил прием части суточной дозы, то фиксируют принятую дозировку. Например, больному был назначен офлоксацин в суточной дозе 800 мг (0,8 г) в два приема утром и вечером. Больной принял утреннюю дозу (0,4 г), но от приема вечерней дозы отказался или она была отменена. В соответствующей ячейке медицинский работник, контролирующий приема препарата, вписывает дозу «0,4». В случае пропуска приема суточной дозы ячейку не заполняют. Если больной принял суточную дозу без контроля медицинского работника или волонтера, то ставится знак «—».

После внесения данных по всем принятым препаратам медицинский работник ставит свою подпись в соответствующей строке. Справа от граф для принятых препаратов суммируют число полностью принятых или пропущенных доз каждого из назначенных лекарств. Суточная доза считается не принятой, если больной получил только ее часть.

Справа от таблицы фиксируют: общее число назначенных дней лечения, число пропущенных дней лечения (день, в котором были приняты суточные дозы как минимум четырех противотуберкулезных препаратов), вес больного (на начало отчетного месяца), высчитывается процент соблюдения режима лечения (число дней лечения, в течение которых были приняты все суточные дозы ПТП / число назначенных дней лечения  $\times 100\%$ ), а также название отделения и лечебно-профилактического учреждения, где лечился пациент. Под таблицей в разделе «примечания» отражаются другие

мероприятия: патогенетическая терапия, хирургическое вмешательство, включая методы коллапсотерапии; проведенные ЦВКК, возникшие побочные и аллергические реакции, причины отмены препаратов и эпизодов прерывания лечения и т.д.).

После завершения курса химиотерапии карта № 01-МЛУ-ТБ/у направляется в организационно-методический отдел областного (краевого, республиканского, окружного) противотуберкулезного диспансера, где сотрудник, ответственный за ведение Журнала № 03-ТБ/у МЛУ, совместно с куратором района проводит сверку информации о больном по единому областному (краевому, республиканскому, окружному) Журналу № 03-ТБ/у МЛУ. После закрытия когорты сотрудники организационно-методического отдела возвращают оригинал карты в соответствующее учреждение или подразделение, где больной находится под диспансерным наблюдением, и вкладывается в амбулаторную карту пациента или фиксируется в форме № 030-4/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений».

## ИНСТРУКЦИЯ

### **по заполнению формы учетной формы № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза»**

Учетная форма № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» (журнал № 03-ТБ/у МЛУ) предназначен для регистрации случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в субъекте Российской Федерации, взятых на лечение по 4 режиму химиотерапии. Регистрация больных проводится по когортному методу. Когорту составляют больные, зарегистрированные для лечения в течение одного года по четырем кварталам. Наблюдение за больными и отчетность проводятся в рамках ежеквартальной когорты. На каждую годовую когорту заводится отдельный журнал.

Информация, вводимая в поля журнала № 03-ТБ/у МЛУ должна заполняться на основе карты № 01-МЛУ-ТБ/у и полностью ей соответствовать. Использование других источников информации (формы № 04-3-ТБ, истории болезни и прочее) допустимо только в исключительных случаях, например, когда карта № 01-МЛУ-ТБ/у этого пациента недоступна в течение длительного времени или утеряна.

При ведении Журнала № 03-ТБ/у МЛУ рекомендуется разделять записи, относящиеся к каждой квартальной когорте, пустой строкой или красной чертой.

На уровне муниципальных образований журналы № 03-ТБ/у МЛУ не ведутся.

Журнал № 03-ТБ/у МЛУ представляет из себя Регистр больных с МЛУ МБТ, взятых на лечение по 4 режиму, на бумажном носителе. В ряде административных территорий Российской Федерации дополнительно ведется Регистр больных с МЛУ МБТ в электронном виде с использованием компьютерной программы. Его наличие не отменяет ведения журнала № 03-ТБ/у МЛУ на бумажном носителе.

Для ведения журнала № 03-ТБ/у МЛУ в областном (краевом, республиканском, окружном) противотуберкулезном диспансере назначается ответственный сотрудник.

На основании сведений журнала № 03-ТБ/у МЛУ формируется пакет годовых отчетов по туберкулезу:

форма № 7-ТБ/МЛУ «Сведения о больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»;

форма № 8-ТБ/МЛУ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, начавших лечение по 4 режиму»;

форма № 10-ТБ/МЛУ «Результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»;

Журнал № 03-ТБ/у МЛУ заполняют на основании следующих учетных форм: № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ», № 5-2-ТБ/у «Направление на анализ мокроты», № 4-3-ТБ/у «Лабораторный регистрационный журнал» и другой медицинской документации. Информация переносится из вышеперечисленных форм непосредственно в журнал или запрашивается фтизиатрами у лечащих врачей стационаров, санаториев и других медицинских учреждений (подразделений) по телефону, почте, факсу, по электронной почте. Своевременная передача информации о больных позволяет предпринимать оперативные действия в отношении больных, «прекративших курс химиотерапии», или с «неэффективным курсом химиотерапии» и др.

Графа 1 – Порядковый номер

Заполняется по порядку (сквозная нумерация в течение календарного года).

Графа 2 – Дата включения в регистр МЛУ

Датой включения в журнал № 03-ТБ/у МЛУ является дата присвоения регистрационного номера в областном (краевом, республиканском, окружном) диспансере. Как правило, это дата проведения заседания Центральной врачебной консультационной комиссии (ЦВКК), на которой больной регистрируется для лечения по 4 режиму химиотерапии. Дата включения в регистр МЛУ в журнале № 03-ТБ/у МЛУ может не совпадать с датой постановки больному диагноза «Туберкулез с МЛУ МБТ».

Графа 3 – Региональный регистрационный номер

Региональный регистрационный номер присваивается каждому случаю туберкулеза с МЛУ МБТ в день подтверждения диагноза на ЦВКК. Принята сквозная нумерация в течение года. Регистрационный номер представляет из себя дробь, в числителе которой ставится номер по порядку, а в знаменателе – шифр субъекта Российской Федерации. Возможны альтернативные системы присвоения районных регистрационных номеров, исключающие дублирование.

Графа 4 – Фамилия, имя, отчество

Фамилия вписывается в верхнюю строку, имя и отчество – в нижнюю.

Графа 5 – Пол

Обозначается буквами «М» и «Ж».

Графа 6 – Возраст больного

Указывают полное число лет на момент регистрации.

Графа 7 – Адрес

Указывают полный адрес по месту фактического проживания больного.

Графа 8 – Учреждение, в котором больной состоит на диспансерном учете

Вписывают название лечебного учреждения, в котором больной туберкулезом состоит на диспансерном учете.

Графа 9 – Дата начала лечения/режим химиотерапии

В числителе ставится дата начала лечения (дата приема первой суточной дозы), в знаменателе – набор противотуберкулезных препаратов, которые назначены больному при 4 режиме химиотерапии. Дата начала лечения может не совпадать с датой регистрации больного, так как возможны ситуации, когда больному начинают лечение до регистрации или спустя какое-то время после регистрации.

Графа 10 – Диагноз

Заполняется на основании пункта 11 Карты № 01-МЛУ-ТБ/у. Диагноз отмечается по следующей градации:

- «легочный» – 1;
- «туберкулез ВДП, бронхов, плевры и ВГЛУ» – 2;
- «внелегочный» – 3.

Графа 11 – Клиническая форма/локализация

Заполняется на основании пункта 11 Карты № 01-МЛУ-ТБ/у.

Графа 12 – Группа больного с МЛУ / предыдущее лечение

Заполняются на основании пункта 12 Карты № 01-МЛУ-ТБ/у с использованием кодов, указанных в низу таблицы.

Графы 13–22 – Результаты тестирования на чувствительность

Заполняют на основании данных ТЛЧ на момент включения в регистр МЛУ.

В графах 23–39 регистрируют данные обследования больного в процессе лечения. Во время интенсивной фазы сведения вносят ежемесячно в соответствующую графу. Во время фазы продолжения результаты вносят один раз в квартал.

Форма записи результатов исследований приведена в Инструкции по заполнению учетной формы № 01-ТБ/у – «Медицинская карта лечения больного туберкулезом». Чувствительность к противотуберкулезным препаратам регистрируют по каждому препарату, аналогично записям в форме № 01-ТБ/у.

При записи результатов рентгенологических исследований приняты следующие обозначения: при наличии полости распада в легочной ткани ставится знак (+), а при ее отсутствии – знак (-).

Раздел «Исходы курса химиотерапии»

Исходы курса химиотерапии вводятся на основании сведений карты № 01-МЛУ-ТБ/у, таблицы 15 «Исходы курса химиотерапии». Описание исходов приведено в Инструкции по заполнению учетной формы № 01-МЛУ-ТБ/у – «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ».

Исход отмечается внесением в соответствующую графу даты приема последней дозы ПТП. В случае исхода «Умер» проставляется дата смерти.

Дополнительно, в случае исхода «эффективный курс ХТ», в графу 41 вносят даты последних пяти отрицательных результатов, по которым был поставлен исход.

Графа 48 – «Примечания».

В разделе «Примечания» регистрируют сведения о больном, не предусмотренные другими разделами журнала № 03-ТБ/у МЛУ. Например: регистрационный номер, под которым ранее был заре-

гистрирован больной с неэффективным курсом химиотерапии, или место, в которое выбыл больной и т.д.

В конце журнала для удобства заполнения отчетных форм, а также в целях слежения за квартальной когортой больных, зарегистрированных в течение года, приведены формы промежуточного отчета, который составляется на каждую из четырех годовых когорт.

В таблицах 100 и 200 отражаются промежуточные исходы курсов химиотерапии по 4 режиму.

В таблице 100 фиксируют результаты лечения к концу 12-го месяца химиотерапии.

В графу 3 включают сведения о числе больных с МЛУ МБТ, начавших лечение по 4 режиму.

В графу 4 включают сведения из графы 45 (верхняя часть) о больных МЛУ МБТ, которые умерли от туберкулеза во время курса лечения.

В графу 5 включают сведения из графы 45 (нижняя часть) о больных, которые умерли от других причин во время курса лечения.

В графу 6 включают сведения из графы 46 о больных, у которых был досрочно прекращен курс лечения.

В графу 7 включают сведения из графы 43 о больных МЛУ МБТ, с неэффективным курсом химиотерапии.

В графу 8 включают сведения из графы 47 о больных, которые выбыли из-под наблюдения проводившего основной курс лечения учреждения в неизвестном направлении и окончательный исход лечения которых неизвестен.

В графу девять заносят сведения о больных, продолжающих лечение по 4 режиму химиотерапии.

В таблице 200 фиксируют результаты лечения к концу 24-го месяца химиотерапии.

В графу 3 включают сведения о числе больных с МЛУ МБТ, начавших лечение по 4 режиму.

В графу 4 включают сведения из графы 42 о больных МЛУ МБТ, полностью прошедших курс лечения по 4 режиму и у которых достигнут эффективный курс, подтвержденный культуральным методом и клинико-рентгенологически.

В графу 5 включают сведения из графы 43 о больных МЛУ МБТ, с неэффективным курсом химиотерапии.

В графу 6 включают сведения из графы 44 о больных МЛУ МБТ, у которых были отменен прием противотуберкулезных пре-

паратом в связи с возникшими побочными эффектами и осложнениями.

В графу 7 включают сведения из графы 45 (верхняя часть) о больных МЛУ МБТ, которые умерли от туберкулеза во время курса лечения.

В графу 8 включают сведения из графы 45 (нижняя часть) о которых умерли от других причин во время курса лечения.

В графу 9 включают сведения из графы 46 о больных, у которых был досрочно прекращен курс лечения.

В графу 10 включают сведения из графы 47 о больных, которые выбыли из-под наблюдения проводившего основной курс лечения учреждения в неизвестном направлении и окончательный исход лечения которых неизвестен.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Проект приказа МЗ РФ о совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза от 14.12.2009. (эл. версия)
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008. – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms”– P. 154–164, P. 217–236. (эл. версия)

#### **Материально-техническое обеспечение**

Раздаточный материал (приложение № 1 – бланки учетных форм № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ» и № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» по количеству слушателей), бумага формата А4.

## Модуль 8. Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе

### Тема 8.2. «Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»\*

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план практического занятия

Цель занятия – получение практического навыка по заполнению отчетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза. На занятии слушатели самостоятельно заполняют отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза\*\*.

#### Вводная часть (20–30 минут)

Ведущий занятия обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется разобрать отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза.

#### Основная часть (90–130 минут)

Работа проводится в группах с использованием заполненных слушателями на предыдущем практическом занятии учетных форм № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ» и № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза». Слушатели делятся на две группы, каждая группа получает набор форм, заполненных на предыдущем занятии. По этому набору учетных форм группы независимо друг от друга составляют отчеты по формам № 7-ТБ/МЛУ «Сведения о больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», № 8-ТБ/МЛУ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом, начавших лечение по 4 режиму», № 10-ТБ/МЛУ «Результаты интенсивной фазы лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя». Затем группы сверяют свои результаты.

#### Заключение (50–60 минут)

В заключение ведущий занятия акцентирует внимание на основных проблемах, возникших при выполнении задания, совместно разбираются сложные случаи.

\* Отчетные формы представлены на компакт-диске.

\*\* Необходимо отметить, что на момент подготовки методических рекомендаций представленные отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза не утверждены приказом МЗ РФ, а лишь включены в его проект. При утверждении соответствующего приказа МЗ РФ необходимо использование утвержденных отчетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза при проведении практического занятия.

**Краткий информационный материал к практическому занятию  
модуля 8 «Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе»  
темы 8.2. «Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»**

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по заполнению отчетной формы № 7-ТБ/МЛУ**

**«Сведения о больных туберкулезом с множественной лекарственной  
устойчивостью возбудителя»**

Отчетная форма № 7-ТБ/МЛУ «Сведения о больных туберкулезом, с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (форма № 7-ТБ/МЛУ) относится к годовой отчетности.

Форма № 7-ТБ/МЛУ составляется врачом организационно-методического отдела головного противотуберкулезного диспансера на основании сведений «Журнала регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» – учетная форма № 03-ТБ/у МЛУ.

В форму № 7-ТБ/МЛУ включают сведения о больных туберкулезом, обследованных на лекарственную чувствительность, у которых в процессе исследования были получены штаммы с множественной лекарственной устойчивостью и которые были зарегистрированы для лечения по 4 режиму химиотерапии.

Титульный лист формы заполняется в соответствии с порядком представления, предусмотренного отчетом: вписывается наименование и адрес отчитывающейся организации, указывается ведомственная подчиненность, год, за который представляется форма № 7-ТБ/МЛУ.

Отчет по форме № 7-ТБ/МЛУ по субъекту Российской Федерации (в том числе по гражданскому сектору и управлению ФСИН России по отдельности) представляется в курирующий НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии), а также в Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза на территории Российской Федерации при ФГУ «ЦНИИОИЗ» и в отдел организации противотуберкулезной помощи НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Таблица (1100) предназначена для регистрации сведений о больных туберкулезом, начавших лечение по четвертому режиму. Из них в строку 1 вносят данные на всех больных туберкулезом, которые начали лечение по четвертому режиму в течение отчетного года. В строку 2 выносят информацию на больных туберкулезом, которые до регистрации на 4 режим получали лечение препаратами

I ряда, а в строку 3 — больных туберкулезом, которые до регистрации на 4 режим получали лечение препаратами II ряда.

В графу 4 включают сведения о числе впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ, начавших лечение по четвертому режиму.

В графу 5 включают сведения о числе рецидивов с МЛУ МБТ, начавших лечение по четвертому режиму.

В графу 6 включают сведения о числе больных туберкулезом с МЛУ МБТ, возобновивших курс химиотерапии после прерывания курса химиотерапии, начавших лечение по четвертому режиму.

В графу 7 включают сведения о числе больных с МЛУ МБТ, у которых предшествующий курс лечения оказался неэффективным, и которые начали лечение по четвертому режиму.

В графу 8 включают сведения о числе больных с МЛУ МБТ, прибывших из другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где им был начат курс химиотерапии по четвертому режиму, зарегистрированных для продолжения лечения, и на которых есть соответствующая информация.

В графу 9 включают сведения о больных с МЛУ МБТ, которые не могут быть отнесены к вышеперечисленным группам и начавших лечение по четвертому режиму.

В графе 3 суммируются сведения из граф 4–9.

### **ИНСТРУКЦИЯ**

#### **по заполнению отчетной формы № 8-ТБ/МЛУ**

#### **«Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом, начавших лечение по 4 режиму»**

Отчетная форма № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом, начавших лечение по 4 режиму»

Отчет по форме № 8-ТБ/МЛУ относится к годовой отчетности.

Форма № 8-ТБ/МЛУ составляется организационно-методическим отделом областного (краевого, республиканского, окружного) противотуберкулезного диспансера на основании сведений «Журнала регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» — учетная форма № 03-ТБ/у МЛУ.

В форму № 8-ТБ/МЛУ включают сведения о результатах курсов химиотерапии годовых когорт больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения по 4 режиму в течение отчетного периода (года). Следует иметь в виду, что отчет отражает результаты основного курса комплексного лечения когорты больных туберкулезом в период проведения химиотерапии.

Когорты формируются в зависимости от группы больных (впервые выявленные больные туберкулезом с МЛУ МБТ, рецидивы МЛУ МБТ, другие больные МЛУ МБТ, взятые на повторные курсы лечения).

Титульный лист формы заполняется в соответствии с порядком представления, предусмотренного отчетом: вписывается наименование и адрес отчитывающейся организации, указывается ведомственная подчиненность, год, за который представляется форма № 8-ТБ/МЛУ.

Отчет по субъекту Российской Федерации (гражданский сектор и управление ФСИН России в отдельности) представляется в курирующий НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии), в Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза на территории Российской Федерации при ФГУ «ЦНИИОИЗ» и в отдел организации противотуберкулезной помощи НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

Для составления отчета № 8-ТБ/МЛУ необходимы данные формы № 7-ТБ/МЛУ «Сведения о больных туберкулезом, с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», которая была заполнена на больных, зарегистрированных 24–36 месяцев назад (годовая отчетная когорта больных). Данные о результатах (исходах) курсов химиотерапии берутся из журнала № 03-ТБ/у МЛУ (графы 39–46) за отчетный период.

При составлении отчета за год, необходимо найти в журнале № 03-ТБ/у записи о больных отчетной когорты.

Для заполнения таблиц отчета необходимо подсчитать различные исходы курсов химиотерапии по каждой группе больных отчетной когорты, по которой составлялся отчет по форме № 7-ТБ/МЛУ (таблица 1100) 36 месяцами ранее.

Таблица 1000, графа 3 заполняется на основании сведений формы 7-ТБ/МЛУ, остальные графы (исходы курсов химиотерапии) – на основании журнала № 03-ТБ/у МЛУ (графы 40–47).

В строку 1 таблицы включают сведения о результатах курса химиотерапии по четвертому режиму у впервые выявленных больных туберкулезом.

В строку 1, графу 3 включают сведения из формы 7-ТБ/МЛУ, 1000 таблицы, строки 1, графы 4.

В строку 2 таблицы включают сведения о результатах курса химиотерапии по четвертому режиму у больных из группы «рецидив».

В строку 2, графу 3 включают сведения из формы 7-ТБ/МЛУ, 1000 таблицы, строки 1, графы 5.

В строку 3 таблицы включают сведения о результатах курса химиотерапии по четвертому режиму у больных туберкулезом, отнесенных к другим случаям лечения.

В строку 3, графу 3 включают сведения из формы 7-ТБ/МЛУ, 1000 таблицы, строки 1, граф сб по 9.

В строку 4 таблицы включают сведения о результатах курса химиотерапии по четвертому режиму для всех групп больных, включенных в строки 1–3.

В строку 4, графу 3 включают сведения из формы 7-ТБ/МЛУ, 1000 таблицы, строки 1, графы 3.

Исходы основного курса лечения проставляют в графах 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12. В этих графах одной больно́й показывается однократно.

В графу 4 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графа 42 (верхняя часть) о больных МЛУ МБТ, полностью прошедших курс лечения по 4 режиму и у которых достигнут эффективный курс, подтвержденный посевом.

В графу 5 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 42 (нижняя часть) о больных МЛУ МБТ, полностью прошедших курс лечения и у которых достигнут эффективный курс, подтвержденный клинико-рентгенологически.

В графу 6 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 43 о больных МЛУ МБТ, с неэффективным курсом химиотерапии.

В графу 7 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 44 о больных МЛУ МБТ, у которых был отменен прием противотуберкулезных препаратов в связи с возникшими побочными эффектами и осложнениями.

В графу 8 включают сведения из журнала 03-ТБ/у, графы 45 (верхняя часть) о больных МЛУ МБТ, которые умерли от туберкулеза во время курса лечения.

В графу 9 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 45 (нижняя часть) о больных, которые умерли от других причин во время курса лечения.

В графу 10 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 46 о больных, у которых был досрочно прекращен курс лечения.

В графу 11 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ, графы 47 о больных, которые выехали из субъекта Российской Федерации в неизвестном направлении и окончательный исход лечения которых неизвестен.

В графу 12 включают сведения из журнала 03-ТБ/у МЛУ о больных, у которых лечение еще продолжалось на момент оценки результатов курса химиотерапии.

В графе 13 суммарно показываются сведения из граф 4–12.

Разница между графами 3 и 13 указывает на число больных, по которым отсутствуют сведения об исходах лечения.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

### **по заполнению отчетной формы № 10-ТБ/МЛУ**

#### **«Результаты интенсивной фазы лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»**

Отчетная форма № 10-ТБ/МЛУ «Результаты интенсивной фазы лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (Отчет № 10-ТБ/МЛУ) относится к годовой отчетности. Форма составляется на основании сведений «Журнала регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» – учетная форма № 03-ТБ/у МЛУ, по результатам микроскопии мокроты и культурального исследования, полученных через 6 месяцев лечения больных в когорте. Отчет составляется через 9 месяцев после формирования когорты, т.е. к тому моменту, когда для всех больных из квартальной когорты должны быть получены результаты лабораторных исследований.

Отчет № 10-ТБ/МЛУ составляет организационно-методический отдел областного (краевого, республиканского, окружного) противотуберкулезного диспансера и использует для принятия оперативных решений по предварительным результатам.

В строках 1–3 обозначены группы больных, в отношении которых представляются сведения.

В графах 4–6 отмечают сведения о результатах бактериологического исследования мокроты в конце 6-го месяца лечения.

В графе 4 показывают число больных с МЛУ МБТ, у которых прекратилось бактериовыделение через 6 месяцев лечения и было получено не менее 2-х последовательных отрицательных результатов культурального исследования с интервалом в 1 месяц. Если получено меньшее число отрицательных результатов исследований, то данных больных расценивают как бактериовыделителей и показывают в графе 5.

Если данных о результатах исследований нет (как минимум последних двух месяцев лечения), то данные о таких больных вносят в графу 6. Для заполнения этих граф необходимо просмотреть когорту больных в журнале регистрации больных туберкулезом № 03-

ТБ/у МЛУ за отчетный квартал для того, чтобы определить динамику результатов культурального исследования мокроты у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ к концу 6 месяцев лечения. Эти сведения получают из граф с 24 по 29 журнала № 03-ТБ/у МЛУ.

В графах 7–9 показывают число больных, прервавших лечение по той ли иной причине вследствие: смерти пациента (графа 7), прерывания лечения (графа 8) и отмены приема препаратов в связи с возникновением неустраняемых побочных эффектов и осложнений при приеме препаратов (графа 9). Эти сведения получают из граф 44 и 45 журнала № 03-ТБ/у МЛУ.

В графе 10 показывают число больных, выбывших с территории субъекта. Эти сведения получают из графы 46 журнала № 03-ТБ/у МЛУ.

### **Рекомендуемая литература**

1. Проект приказа МЗ РФ о совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза от 14.12.2009. (эл. версия)
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008. – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms”– P. 154–164, P. 217–236. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Раздаточный материал (бланки заполненных слушателями на предыдущем занятии учетных форм № 01-МЛУ-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ» и № 03-ТБ/у МЛУ «Журнал регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» по количеству слушателей – 2 набора; чистые бланки отчетных форм № 7-ТБ/МЛУ «Сведения о больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», № 8-ТБ/МЛУ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом, начавших лечение по 4 режиму», № 10-ТБ/МЛУ «Результаты интенсивной фазы лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» – приложение № 2 – 2 набора), калькуляторы, бумага формата А4.

## Модуль 9. Лекарственный менеджмент

### Тема 9.2. «Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план практического занятия

Цель занятия – изучение алгоритма определения потребности в противотуберкулезных препаратах и формирование навыка расчета потребности. Занятие проводится в виде решения задачи по расчету потребности в противотуберкулезных препаратах.

#### Вводная часть (20 минут)

Ведущий обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется также повторить алгоритм составления схемы химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом, используемые противотуберкулезные препараты и их дозы.

#### Основная часть (150 минут)

Работа проводится в два этапа. Сначала слушателям предлагается прослушать алгоритм определения потребности в противотуберкулезных препаратах резерва для лечения больных МЛУ-туберкулезом, и обсудить его. На втором этапе работа проводится в малых группах, слушатели решают задачу по определению потребности в противотуберкулезных препаратах (*представлен пример задачи*). Рекомендуется деление на шесть групп и каждые две группы независимо друг от друга проводят расчет потребности в трех противотуберкулезных препаратах. Таким образом, определение потребности в 9 препаратах будет проведено дважды. По завершении работы над задачами – группы сверяют свои результаты и обсуждают сложности, возникшие при их решении.

#### Заключение (10 минут)

В заключение ведущий акцентирует внимание слушателей на том, что правильное определение потребности в противотуберкулезных препаратах резерва и создание их неснижаемого запаса – необходимый компонент адекватной химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом и ключевой этап цикла лекарственного менеджмента.

**Краткий информационный материал к практическому занятию  
модуля 9 «Лекарственный менеджмент» темы 9.2. «Определение  
потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных  
МЛУ-туберкулезом»**

Самым убедительным методом оценки лекарственной потребности в противотуберкулезных препаратах для обоснования бюджетных запросов на закупку является метод «по числу зарегистрированных случаев».

Метод «по числу зарегистрированных случаев» основан на прогнозе уровня заболеваемости, что требует достоверных данных по зарегистрированным случаям и используемым схемам лечения.

Расчет лекарственной потребности с использованием метода «по числу зарегистрированных случаев» означает оценку ожидаемого числа больных МЛУ-туберкулезом в наступающем году с последующим его умножением на количество единиц препарата (таблеток, капсул, флаконов), требуемых на курс лечения.

Определение потребности на следующий год чаще проводится в конце текущего года, при этом данные текущего года, необходимые для расчетов, берутся за первые три квартала текущего года и пересчитываются на 12 месяцев.

Годовая потребность в противотуберкулезных препаратах состоит из:

- 1) препаратов для лечения больных МЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в текущем году;
- 2) препаратов для лечения больных МЛУ-туберкулезом, зарегистрированных и начавших лечение в прошлом и позапрошлом году;
- 3) резервного запаса.

Использование годового расчета препаратов вместо расчета на полный курс позволяет предупредить преждевременное истечение сроков годности препаратов и нецелесообразность их длительного хранения в течение 2 и более лет на лекарственных складах противотуберкулезных организаций.

**Алгоритм определения потребности:**

**1. Собрать данные по числу зарегистрированных случаев  
МЛУ-туберкулеза за предыдущий период.**

Сбор данных предусматривает ретроспективный анализ годовых отчетных форм ( № 7-ТБ, № 2-ТБ), лабораторные данные о первичной и вторичной МЛУ, как минимум, за три статистически

репрезентативных года, с целью определения общего числа случаев МЛУ-туберкулеза.

Под статистической репрезентативностью понимаются периоды (кварталы, годы), когда статистические данные были максимально достоверными.

## 2. Определить ожидаемое число случаев МЛУ-туберкулеза.

Общее количество больных МЛУ-туберкулезом делится на 3. При ежегодном увеличении количества больных необходимо учитывать темп прироста.

## 3. Провести расчет потребности каждого препарата для одного больного МЛУ-туберкулезом.

Необходимо вычислить количество единиц препарата (в таблетках, капсулах, флаконах) на первый год лечения и второй год лечения одного больного МЛУ-туберкулезом. Например, капреомицин назначается ежедневно по 1 флакону (1,0) в среднем на 8 месяцев интенсивной фазы лечения (первый год лечения). Таким образом, потребность в капреомицине одного больного МЛУ-туберкулезом = 8 (месяцев) x 30 (дней) x 1 (флакон в день) = 240 (флаконов).

В схеме лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя используются как препараты резерва, так и некоторые препараты основного ряда — пиразинамид и этамбутол при сохранении чувствительности к ним микобактерий.

### Рекомендуемые режимы химиотерапии

МЛУ	6**** Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ Km/Am ] [ E ] [ Mfx ]	12–18**** Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ E ] [ Mfx ]
ШЛУ	6–12**** Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [ E ] [ Amx Imp Clr H ]	12–18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [ E ] [ Lzd Amx Imp Clr H ]

Общая длительность лечения составляет 18–24 месяца, в том числе длительность интенсивной фазы лечения — не менее 6 месяцев.

## 4. Определить потребность в препаратах для всех больных МЛУ-туберкулезом в следующем году.

При определении потребности для всех больных МЛУ-туберкулезом следует:

*1) определить потребность в препаратах для новых больных*, т.е. ожидаемое количество случаев МЛУ-туберкулеза умножить на расчетную потребность на одного больного на первый год лечения;

2) определить потребность в препаратах для переходящих больных, т.е. количество больных МЛУ-туберкулезом, начавших лечение в предыдущем году умножить на расчетную потребность на одного больного на второй год лечения;

3) определить общую годовую потребность для новых и переходящих больных;

**5. Определить коэффициенты поправки для расчета препаратов резерва** (базовый коэффициент, коэффициент реального потребления, коэффициент досрочного прекращения лечения).

*Базовый коэффициент* — число больных, которым препарат включен в схему лечения. Вычисляется в процентном отношении как число больных, получающих определенный препарат, к общему числу больных на лечение ПВР. Выбор базового коэффициента при расчете аналогичных препаратов второго ряда должен быть основан на достоверных данных о резистентности и переносимости препаратов в конкретном регионе.

Например, если в регионе капреомицин назначается 70% больных МЛУ-туберкулезом, амикацин — 20% и канамицин — 10%, то базовый коэффициент для капреомицина будет 0,7 (70/100), для амикацина — 0,2 и для канамицина — 0,1.

*Коэффициент реального потребления* показывает, насколько отличается объем реально использованных препаратов от расчетного объема. Вычисляется следующим способом: количество препарата, использованного за определенный период (год), делится на расчетное количество на этот же период и умножается на 100%. Данный коэффициент позволяет проводить коррекцию потребности с учетом фактического потребления. В случае выбора значения коэффициента, равного 1,0, необходимо убедиться, что срок годности используемых препаратов составляет не менее 15 месяцев на момент поступления препаратов на склад.

Кроме того, необходимо учитывать процент отмены каждого препарата в связи с непереносимостью или прекращением лечения из-за смерти больного, отрыва от лечения или неэффективности химиотерапии, то есть использовать *коэффициент досрочного прекращения лечения*. Вычисляется в процентном отношении как разница между набранными больными (100%) и (половиной числа больных, закончивших лечение досрочно) за выбранный период (год).

## **6. Определить прогнозируемую потребность препаратов для всех больных МЛУ-туберкулезом в следующем году.**

Для этого необходимо умножить общую годовую потребность для новых и переходящих больных на коэффициенты (базовый, реального потребления, досрочного прекращения лечения).

## **7. Определить прогнозируемый остаток.**

При расчете прогнозируемого остатка учитываются все поступления препаратов за год, остаток на начало текущего года, среднемесячное потребление препаратов с учетом дней отсутствия препаратов в системе и время ожидания до поступления препаратов по новой заявке в следующем году.

### Пример вычисления ожидаемого (прогнозируемого) остатка.

Условия:

1. Поступление этамбутола 400 мг из федерального бюджета в количестве 128 000 таблеток. Других источников поступления в текущем году нет.
2. Ежемесячный расход препарата – 6 000.
3. Период ожидания препаратов в следующем году – 6 месяцев.
4. Дни отсутствия препарата в системе лекарственного обеспечения – 0.
5. Остаток на начало года – 20 000 таблеток.

Таким образом, период потребления препарата до получения препаратов по заявке следующего года составляет 18 месяцев (1 год плюс 6 месяцев ожидания). Потребление этамбутола 400 мг за этот период составит 108 000 таблеток ( $6\,000 \times 18 = 108\,000$ ). Всего в системе  $20\,000 + 128\,000 = 148\,000$  таблеток с учетом остатка препарата на начало года.

Значит, **прогнозируемый остаток составляет:** всего в наличии препарата (148 000) «минус» потребление за 18 месяцев (108 000) = **40 000 таблеток** этамбутола 400 мг.

## **8. Определить резервный запас.**

Резервный запас необходим в случаях неожиданного увеличения выявляемых случаев туберкулёза, задержек в поступлении препаратов по причине несостоявшегося тендера или проблем распределения, потери препаратов из-за повреждения или кражи.

Таким образом, крайне важно наличие резервного запаса на всех уровнях системы. Рекомендуемые объёмы резервного запаса на районном уровне – 3 месяца, на областном уровне – не менее 6 месяцев. Для его расчета необходимо ежемесячный расход препарата умножить на требуемое количество месяцев.

Важно отметить, что полное заполнение всех уровней системы резервным запасом проводится один раз, так как, последующие заявки на закупку препаратов должны учитывать имеющийся (прогнозируемый) остаток на день поступления препаратов по новой заявке, и, как правило, он не должен быть ниже рекомендуемого уровня резервного запаса.

**9. Определить годовую потребность в препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом с учетом прогнозируемого остатка и резервного запаса.**

Расчет проводится путем сложения прогнозируемой лекарственной потребности и резервного запаса и вычитания прогнозируемого остатка.

При необходимости вычислить стоимость каждого препарата и общую стоимостькупаемых препаратов можно, если умножить количество требуемых единиц препарата на стоимость одной единицы препарата.

**Пример задачи для слушателей:**

В регионе Н. в 2009 г. было зарегистрировано 25 пациентов с МЛУ-туберкулезом, в 2010 г. – 28, в первые три квартала 2011 г. – 21.

Всем пациентам было начато лечение. Известно, что средняя продолжительность ИФЛ составляет – 8 месяцев, а ФПЛ – 13 месяцев.

**Используемый режим химиотерапии**

МЛУ	6**** Cm Lfx Z Cs PAS Pto [Am] [E] [Mfx]	12-18**** Lfx Z Cs PAS Pto [E] [Mfx]
-----	--	--

В регионе применяются лекарственные препараты в стандартных дозах (формы выпуска, дозировка, ежедневное количество единиц препарата):

- Am 15 – 20 мг/кг ежедневно = 1 флакон по 1 г
- Cm 15 – 20 мг/кг ежедневно = 1 флакон по 1 г
- Lfx 750 мг ежедневно = 3 таблетки по 250 мг
- Mfx 400 мг ежедневно = 1 таблетка по 400 мг
- Pto 10 – 20 мг/кг ежедневно = 3–4 таблетки по 250 мг
- Cs 10 – 20 мг/кг ежедневно = 3–4 капсулы по 250 мг
- PAS 1500 мг/кг ежедневно = 2–3 пакетика по 4 г
- Z 30–40 мг/кг ежедневно = 3–4 таблетки по 500 мг
- E 25 мг/кг ежедневно = 3–4 таблетки по 400 мг

Лекарственная устойчивость возбудителя определяется методом ВАСТЕС к препаратам основного ряда и резервного ряда.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТЛЧ, 2010

Совпадение результатов ТЛЧ образцов культур МБТ	
ИЗОНИАЗИД	95%
РИФАМПИЦИН	95%
ЭТАМБУТОЛ	95%
СТРЕПТОМИЦИН	100%

Известно, что при МЛУ микобактерий имеется дополнительная лекарственная устойчивость к стрептомицину у 100% больных, к этамбутолу – 83%, пиразинамиду – 65%, этионамиду – 57%, офлоксацину – 33%, амикацину – 30%, капреомицину – 13%. ШЛУ микобактерий в регионе выявлено не было.

Установлено, что в регионе фактически используется 90% от рассчитанного количества препаратов.

В текущем году, 2 пациента досрочно прекратили лечение МЛУ-туберкулеза (1 – умер, 1 – лечение прервано в связи с неустраняемыми побочными реакциями).

Поставка препаратов в 2012 г. планируется на первый квартал.

МНН	Остаток единиц на начало 2011 г.	Поступило единиц в 2011 г.	Ежемесячный расход препаратов в 2011 г.
Капреомицин (фл. 1,0)	329	5200	342
Амикацин (фл. 1,0)	1629	520	144
Левифлоксацин (табл. 0,25)	6505	23450	2693
Моксифлоксацин (табл. 0,4)	0	5670	378
Протионамид (табл. 0,25)	2000	25850	1985
Циклосерин (капс. 0,25)	18800	27600	3827
ПАСК (пак. 4,0)	8800	7750	1229
Пиразинамид (табл. 0,5)	12300	50000	3827
Этамбутол (табл. 0,4)	1100	8500	709

Определите годовую потребность в препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом с учетом прогнозируемого остатка и резервного запаса.

### **Рекомендуемая литература**

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 6. Вопросы управления лекарственным обеспечением противотуберкулезными препаратами. – С. 133–141.
2. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 17. Управление, связанное с противотуберкулезными препаратами второго ряда – С. 139–142. (эл. версия)
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблица 23. – С. 159–166. (эл. версия)

### **Материально-техническое обеспечение**

Раздаточный материал (алгоритм расчета и задача), калькуляторы, бумага формата А4.

## Раздел 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭКЗАМЕНА

Тест состоит из трех блоков различного уровня сложности:

Блок А – задания закрытой формы. Необходимо выбрать один или несколько правильных вариантов ответов, которые отмечаются в трафарете крестиком.

Блок В – задание на установление соответствия. Выбранные варианты вносятся в трафарет.

Блок С – ситуационные задачи. Правильные варианты вносятся в трафарет.

### **Система оценки результатов тестирования**

За каждое правильно решенное задание в блоке А дается один балл (максимальное число баллов при верном решении тестовых заданий – 25 баллов), в блоке В за каждое тестовое задание – 5 баллов (максимальное число баллов при верном решении всех тестовых заданий – 30), а в блоке С – 15 баллов (максимальное число баллов – 45). Неправильный ответ в каждом из блоков – минус 1 балл и ноль баллов – в случае отсутствия принятия какого-либо решения. Суммирование всех баллов, полученных испытуемым, соответствует тестовому баллу испытуемого.

В случае успешного выполнения всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Расчет итоговой оценки по 5-бальной шкале с учетом суммы баллов:

- 71–80 – удовлетворительно
- 81–90 – хорошо
- 91–95 – отлично
- 96–100 – превосходно

Блок А экзаменационного теста может быть использован для контроля исходного уровня знаний слушателей. В этом случае за каждое правильно решенное тестовое задание дается 4 балла. В сумме при успешном выполнении всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Сравнение итогов тестирования по блоку А позволяет рассчитать прирост доли правильно решенных тестовых заданий после прохождения ТУ.

## Рекомендуемая литература

1. Багдасарян Т.Р. Эффективность применения пневмоперитонеума в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. — Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — М., 2008. — 190 с.
2. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. — СПб., 2011. — 88 с. (эл. версия)
3. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012. Пер. с англ. — 2012. — М.: Р.Валент, 2012. — 528 с. (эл. версия)
4. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с. (эл. версия)
5. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. — М.: Нью-Терра. — 2011. — 216 с.
6. Bernardo J., Yew W. W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis? — *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. — 180: 288–289. (эл. версия)
7. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. — *Пульмонология*, 2011. — № 3. — С. 108–112. (эл. версия)
8. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. — *Туберкулез и болезни легких*, 2011. — № 4. — С. 81. (эл. версия)
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Дауров Р.Б., Ерохин В.В. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. — *Туберкулез и болезни легких*, 2011. — № 3. — С. 17–20. (эл. версия)
10. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. — *Туберкулез и болезни легких*, 2012. — № 4. — С. 3–8. (эл. версия)

11. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. № 35 / ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии. ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2011. – 52 с.
12. ВИЧ-медицина. Руководство для врачей. Под редакцией Н.А. Белякова и А.Г. Рахманова. – СПб., Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 751 с.
13. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с. (эл. версия)
14. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и др. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. – Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2009; 3: 10–14 (эл. версия)
15. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. 2011 г., – 5с. (эл. версия)
16. Доклад ЮНЭЙДС к всемирному дню борьбы со СПИДом. – UNAIDS, 2012. – 48 с. (эл. версия)
17. Зими́на В.Н., Батыров Ф.А., Халина С.Н., Васильева И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. – Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С.153–154. (эл. версия)
18. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и соавт. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. – Инфекционные болезни, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–22. (эл. версия)
19. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012. – 44 с. (эл. версия)
20. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год» (эл. версия)
21. Калинин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010 – 29 с.
22. Кравченко А.В., Зими́на В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011. – № 1. – С. 58–64. (эл. версия)

23. Кузьмин А. В., Васильева И. А., Черноусова Л. Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-Биочип». — Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006 — № 8. — С. 17–23. (эл. версия)
24. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под редакцией чл.-корр. РАМН, профессора В.В. Ерохина. — М., 2008. — Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. — С. 119–138 (эл. версия)
25. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложнённом туберкулёзе лёгких. — Барнаул, 2008. — 29 с. (эл. версия)
26. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М. 2012. — 720 с. — Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. — С. 377–394. (эл. версия)
27. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Что для этого нужно? — Врачи без границ. — Октябрь 2011. (эл. версия)
28. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. ВОЗ, 2011, — 179 с. (эл. версия)
29. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. — М.: МНПЦБТ. — 2008. — 256 с.
30. Материалы сайта PARTNERS IN HEALTH  
<http://www.pih.ru/03/add.html>
31. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. — ВОЗ, 1999. — С. 59. (эл. версия)
32. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулёзных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М., 2004 — 208 с.
33. Мишустин С.П., Таран Д.В. «Пациенто-ориентированные подходы в развитии приверженности к лечению больных туберкулёзом в Томской области», материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом» 20–22 октября 2011 г. (эл. версия)
34. Мотус И.Я., Скорняков С.И., Кильдюшева Е.И. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя. — Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005. — № 12. — С. 22–26. (эл. версия)

35. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект. (эл. версия)
36. Национальное руководство ФТИЗИАТРИЯ /под общей редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
37. Нечаев В.В., Иванов А.М., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. С-Пб. – 2011. – С.311. Глава 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция.
38. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. Под. ред. С. Олсон, Р.Инглиш, Э.Клейборн – Вашингтон, Институт медицины, 2011. – 144 с.
39. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2009 – 2010 гг. Статистические материалы. – М., 2011. – 60 с. (эл. версия)
40. Отс О. Н., Агкацев Т. В., Перельман М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – N 2. – С. 42–49. (эл. версия)
41. Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. – Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 20–23. (эл. версия)
42. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012– 45 с. (эл. версия)
43. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. – М.: Медицина, 1996. – глава 10. – Туберкулез легких в сочетании с другими заболеваниями. – С. 232–248.
44. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3, Приложение. – 43 с.
45. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с. (эл. версия)
46. Постановление правительства РФ № 892 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г.
47. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (эл. версия)

48. Приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы Федерального государственного статистического наблюдения № 61» (эл. версия)
49. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ. — Проблемы туберкулеза, 2003. — № 2. — С. 50–53. (эл. версия)
50. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009 (эл. версия).
51. Равич-Щербо В.А. Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулезе. — М., 1948. 145 с.
52. Регистр лекарственных средств России, 2012. — J04A. Противотуберкулезные препараты.
53. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы. — М.: ЦНИИОИЗ, 2011. — 156 с.
54. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. — Р76 — М., 2011. — 795 с.
55. Рубель А.Н. Искусственный пневмоторакс при лечении туберкулеза лёгких. СПб., 1912. — 72 с.
56. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М.Рич — «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. — 173 с. (эл. версия)
57. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II //Колл. авторов. Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. — М.:Издательство БИНОМ, 2010. — 1152 с.
58. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007 — 174 с. (эл. версия)
59. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. Том № IV. Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, — М., 2007. — 293 с. Раздел 1.4.2. Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — С. 154–155. (эл. версия)
60. Скопин М.С., Батыров Ф.А. Туберкулез органов брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы

- туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» 18–19 апреля 2007 года. – М. – С. 51–53.
61. Скорняков С.Н. Коллапсотерапия на этапах лечения больных туберкулезом: вчера, сегодня, завтра. Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» СПб., 2011.
  62. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. Партнеры во имя здоровья, 2010. – С. 63. (эл. версия)
  63. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. (эл. версия)
  64. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden. – ВОЗ, 2004. – 387 с.
  65. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. Под ред. Барри Р. Блума. – М.: Медицина, 2002 г. – 678 с.
  66. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 120 с. (эл. версия)
  67. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П. и др. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. – Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
  68. Харчева К.А. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Л., 1972. – 227 с.
  69. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
  70. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 11– С. 58–67 (эл. версия)
  71. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. – Методическое пособие для врачей № УМО-17-28/248 от 12.07.2011 – М. – 2011. – С. 52
  72. Шаклеин И.А. Пневмоперитонеум при туберкулёзе лёгких. – М.: Медгиз, 1956. – 186 с.

73. Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В. и соавт. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С.50–54 (эл. версия)
74. Шебанов Ф.В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза — М., 1950, Минздрав СССР ЦЧУФ.
75. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. — М., 2012. — 224 с.
76. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977. — 280 с.
77. Эйсмонт Н.В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции. — Уральский Медицинский Журнал. — 2011. — № 14. — С. 40–44.
78. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of anti-retroviral therapy with tuberculosis treatment. — *N Engl Jmed*, 2011; 365(16): 1492-1501(эл. версия)
79. Adapted from US Department of Health and Human Services Guidelines; Revised March 10, 2012. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
80. Akolo C., Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. — *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1): CD000171. (эл. версия)
81. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. — *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:416–7. (эл. версия)
82. Balabanova Y., Drobniowski F., Nikolayevskyy V. et al. An Integrated Approach to Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance Using Liquid Culture and Molecular Methods in Russia. — *PLoS One*. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 7129. (эл. версия)
83. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S.S., Mitnick C.D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. — *Lancet*, 2011; 377(9760): 147–52. (эл. версия)

84. Bercovier H., Kafri O., Sela S. Mycobacteria possess a surprisingly small number of ribosomal RNA genes in relation to the size of their genome. – *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 14: 1136–41.
85. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. – *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16): 1471-1481. (эл. версия)
86. Boogaard J., Kibiki G., Kisanga E. et al. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. – *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – № 53(3). – P. 849–862. (эл. версия)
87. Brossier F., Veziris N., Aubry A., Jarlier V., Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. – *J. Clin. Microbiol.*, 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1683–9.
88. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. – *Lancet Infect Dis*, 2010. – № 10. – P. 621–29. (эл. версия)
89. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 1189–91. (эл. версия)
90. EACS Guidelines v 6.0. October 2011.
91. Erturan Z, Uzun M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. – *Int J Antimicrob Agents*, 2005; 26: 78–80. (эл. версия)
92. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., Arentz M. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. – *Eur Respir J*. – 2011. – Vol. 38. – P. 516–528 (эл. версия)
93. Farmer P., Kim J.Y. Community-based approaches to the control of multidrug – resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS. – *Br. Med. J*. – 1998. – Vol. 317. – P. 671-674.
94. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. – *Thorax*, 2006; 61(2): 158–63. (эл. версия)
95. Fortun J., Martín-Davila P., Navas E., Perez-Eltas M.J., Cobo J., Tato M., Gomez-G. De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E. and Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. – *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005; 56: 180–185. (эл. версия)

96. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
97. Gao X.F. et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. – *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2006 Oct;10(10):1080–90. (эл. версия)
98. Garcia-Tapia A, Rodriguez JC, Ruiz M, Royo G. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis*. – *Chemotherapy* 2004; 50: 211–3.
99. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, Berezina VI, Strelis AK, Yanova GV. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bulletin of the World Health Organization*. – September 2007, 85 (9). – P. 703–711. (эл. версия)
100. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. Tuberculosis*. *N Engl J Med.* – 2003. – № 349 (20). – P. 1977–1978. (эл. версия)
101. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., Herrera C., Bonilla C., Jave O., Cabrera J.L., Martin L., Escombe A.R., Moore D.A. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. – *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Sep;15(9):1164–9. (эл. версия)
102. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. – *N Engl J Med.* Oct 20 2011;365(16):1482-1491. (эл. версия)
103. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology/ – *J Clin Microbiol.* – 2010. – № 48(1). – P. 229–237. (эл. версия)
104. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. – *J Clin Microbiol*, 2007; 45(8): 2635–2640. (эл. версия)
105. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. – *J Clin Microbiol*, 2007; 47(6): 1767–1772. (эл. версия)
106. Holtz T. H. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-neg-

- ative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. – *Lancet Infect Dis*, 2011 Jul;11(7):533–40. Epub 2011 Apr 20.
107. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. – *Clin. Infect. Dis.*, 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 6–14. (эл. версия)
108. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P.E., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S.S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – *Lancet*: 2008; 372(9647): 1403–9. (эл. версия)
109. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012; 16(5):596–603 (эл. версия)
110. Lan N.T., Iademarco M.F., Binkin N.J., Tung L.B., Quy H.T., Cj N.V. A case series: initial outcome of persons with multidrug – resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard re-treatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam. – *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 575–8. (эл. версия)
111. Lawn S.D., Edwards D.J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. – *AIDS*. – 2009. – № 23. – P. 1875–1880.
112. Lawn S.D., Kranzer K., Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. – *Clinician Chest Medicine*. 2009, 30(4): 685–699. (эл. версия)
113. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infection. – *Eur. Respir. J.* – 2010. – V. 35. – № 35. – P. 619–626. (эл. версия)
114. Leung C.C. Et al., Rieder H.L., Lange C, Yew W.W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. – *Eur Respir J.*, 2011; 37(3): 690–711.
115. Lew W., Pai M., Oxlade O. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. – *Ann Intern Med* 2008; 149(2):123–34.

116. Li J., Munsiff S.S., Tarantino T., Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. – *Int J Infect Dis*, 2010;14(4): e292-7. (эл. версия)
117. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. – *Curr. Opin. Infect. Dis*, 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 167–73.
118. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012;16(5):571 (эл. версия)
119. Meintjes G., Lawn S. D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – *Lancet Infect Dis*. – 2008. – Vol. 8. – P. 516–523. (эл. версия)
120. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR TB. – *ERJ Express* 2009. (эл. версия)
121. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C. and Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. – *Eur Respir J*, 2010; 36: 475–477. (эл. версия)
122. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
123. Mitchinson DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998; 2: 10–5 (эл. версия)
124. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J., Rich M.L. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. – *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 563–74. (эл. версия)
125. Neil A. Martinson et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. – *N Engl J Med*, 2011; 365:11–20. (эл. версия)
126. New Laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. WHO, Stop TB Partnership, 2008.
127. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. – *Lancet Infect. Dis*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 153–61. (эл. версия)
128. Oxlade O., Schwartzman K., Pai M., Heymann J. et al. Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2010. – Vol. 36. – P. 870–877. (эл. версия)

129. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionnyy B.Y., Nemtsova T.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. – № 13. – P. 1309 – 1312. (эл. версия)
130. Reynaldo D., Jamil H. D., Bryan M., Dutra Molino L. P., Noia Maciel E. L., Charles Peloquin A. et al. Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in Pulmonary Tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 1180–1185. (эл. версия)
131. Roadmap for rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. Geneva, World Health Organization, 2010.
132. Rodriguez J.C., Cebrian L., Lopez M., Ruiz M., Royo G. Mutant-prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. – *J Clin Microbiol*, 2004; 53: 441–4.
133. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 20: 464–7.
134. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Antimicrob Agents*, 2003; 21: 354–6. (эл. версия)
135. Samandari T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Lancet*, 2011. 7;377(9777):1588–98. Epub 2011 Apr 12. (эл. версия)
136. Samuel, A., Shelburne I., Richard J. The immune reconstitution inflammatory syndrome. – *AIDS Reviews*, 2003. – № 5. – P. 67–79.
137. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting. – *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145–151. (эл. версия)
138. Sotgiu G. Diagnosis and treatment of latent tubercular infections. – *G Ital Med Lav Ergon*, 2010 ;32(3):264–8.
139. Stone S. F., Price P., Keane N.M. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. – *HIV Med.* – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 21–27. (эл. версия)
140. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? – *A Systematic Review*, 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55–e61. (эл. версия)

141. Szakacs T.A. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. – BMC Infect Dis, 2006. – 13;6:97. (эл. версия)
142. Tato M., de la Pedrosa Gomez-G E., Canton R., Gomez-Garcia I., Fortun J., Martin-Davila P., Baquero F., Gomez-Mampaso E. In vitro activity of linezolid against Mycobacterium tuberculosis complex, including multidrug-resistant Mycobacterium bovis isolates. Int J Antimicrob Agents, 2006; 28: 75–78. (эл. версия)
143. TB ALLIANCE – www.tballiance.org
144. Tomioka H. Current Status of Some Antituberculosis Drugs and the Development of new Antituberculous Agents with Special Reference to their In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activities. – Current Pharmaceutical Design 2006; 12: 4047–4070. (эл. версия)
145. Torok M.E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. – Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(11):1374–1383. (эл. версия)
146. Van Rie A., Westreich D., Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011. – № 56(4). – P. 349–355. (эл. версия)
147. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. WHO, 2010. – 150 pp. (эл. версия)
148. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. WHO 2011, p.6–7, 39 pp. (эл. версия)
149. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)
150. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF system. Policy statement. WHO/HTM/TB/2011.4 (эл. версия)
151. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. (эл. версия)
152. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. – Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)

153. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. WHO. 2011, 33 pp. (эл. версия)
154. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007. (эл. версия)
155. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 WHO global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. (эл. версия)
156. WHO. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp. (эл. версия)
157. WHO. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. World Health organization, 2011. – 101 pp. (эл. версия)
158. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3. (эл. версия)
159. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; 9(11):1215–1219. (эл. версия)
160. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)
161. Zhang, Y.; Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. – 13(11):1320–1330. (эл. версия)
162. Zurenko G.E., Yagi B.H., Schaadt R.D. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 839–45. (эл. версия)

**РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ СЛУШАТЕЛЯ  
цикла тематического усовершенствования  
врачей**

**«Диагностика и лечение туберкулеза  
с множественной лекарственной  
устойчивостью возбудителя»**

**Москва  
2012**

---

## **Содержание**

Предисловие для слушателя .....	533
Раздел 1. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА .....	534
Раздел 2. ЛЕКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ .....	593
Раздел 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К СЕМИНАРАМ.....	597
Раздел 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ .....	613
Раздел 5. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭКЗАМЕНА .....	618

## Предисловие для слушателя

Перед началом самостоятельной подготовки к курсу ТУ «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» следует учесть, что материалы, разработанные по учебной программе, не похожи на учебник. Структура методических материалов состоит из двух частей: учебно-информационные материалы (рекомендуемая Литература для самостоятельной проработки) по разделам очной и заочной части обучения и система контрольных вопросов и заданий.

В рабочей тетради в разделе «Самостоятельная подготовка» приведены Вопросы для самостоятельной проработки и контрольные вопросы.

Руководствуясь приведенным списком Рекомендуемой литературы для самостоятельной проработки, Вам надо изучить тематический материал и вписать в отведенные строки краткие ответы на контрольные вопросы.

Ваши ответы должны быть написаны разборчиво и ясно, т.к. они будут проверяться куратором цикла тематического усовершенствования.

## Раздел 1. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА

### Цель

Совершенствование теоретических знаний и практических навыков по вопросам диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий

### Требования к уровню освоения содержания тематического цикла:

#### Курсант должен знать

- эпидемиологию туберкулеза, причины и механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза;
- виды микробиологической диагностики туберкулеза;
- виды лекарственной устойчивости возбудителя;
- фармакодинамику, фармакокинетику основных и резервных противотуберкулезных препаратов и возможные побочные реакции при их назначении;
- принципы составления режимов химиотерапии при МЛУ-туберкулезе;
- особенности химиотерапии в до- и послеоперационном периоде, в особых ситуациях;
- принципы инфекционного контроля;
- особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе;
- основные принципы лекарственного менеджмента противотуберкулезных препаратов.

#### Курсант должен уметь

- правильно интерпретировать индивидуальные результаты тестов лекарственной чувствительности, полученные различными методами;
- разрабатывать режимы химиотерапии МЛУ-туберкулеза, в т.ч. в особых ситуациях;
- проводить мониторинг, профилактику и купирование побочных реакций на основные и резервные противотуберкулезные препараты;
- оценивать эффективность лечения больных МЛУ-туберкулезом;
- заполнять учетные и отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза;
- определять потребность в противотуберкулезных препаратах.

**Курсант должен иметь представление**

- о микробиологических методах диагностики туберкулеза;
- о видах лекарственной устойчивости возбудителя;
- об основах доказательной медицины;
- о принципах химиотерапии МЛУ-туберкулеза;
- об организации лечения МЛУ-туберкулеза, системе учета и отчетности, лекарственном менеджменте.

**Основные знания, необходимые для освоения тематического цикла**

Микробиология, общая эпидемиология, фтизиатрия, доказательная медицина, клиническая фармакология.

## **Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом**

### **Тема 1.1. «Эпидемиология туберкулеза»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку — 4*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире;
- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.

##### **Рекомендуемая**

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. — М., 2012. — 224 с.
2. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2009 — 2010 гг. Статистические материалы. — М., 2011. — 60 с.
3. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008—2010 годы: Статистические материалы. — М.: ЦНИИОИЗ, 2011. — 156 с.
4. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. — Р76 М., 2011. — 795 с.
5. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16).
6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. 2011 г., — 5 с. (эл. версия)
7. WHO. The global plan to stop TB 2011—2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. World Health organization, 2011. — 101 pp. (эл. версия)

Самостоятельная проработка литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 1.1. «Эпидемиология туберкулеза» модуля 1. «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом».

### Контрольные вопросы

1. Назовите показатели заболеваемости туберкулезом в РФ и в мире.

---

---

---

---

2. Назовите показатели смертности от туберкулеза в РФ и в мире.

---

---

---

---

---

3. Уровень подтверждения диагноза лабораторными методами в РФ.

---

---

---

---

---

4. Какова заболеваемость лиц, находящихся в контакте с бактерио-  
выделителями в РФ?

---

---

---

---

---

5. Какова заболеваемость туберкулезом у детей в РФ?

---

---

---

---

## **Тема 1.2. «Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку — 4*

### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- особенности эпидемиологической ситуации в современных условиях;
- основные причины неблагоприятной эпидемической обстановки;
- меры профилактики МЛУ-туберкулеза.

### **Литература для самостоятельной проработки**

#### **Обязательная**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.
2. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2011. — 156 с.

#### **Рекомендуемая**

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. — М., 2012. — 224 с.
2. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009–2010 гг. Статистические материалы. М., 2011. — 60 с.
3. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. — Р76 М., 2011. — 795 с.
4. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16).

Самостоятельная проработка литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 1.2 «Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях» модуля 1. «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом».

### **Контрольные вопросы**

1. Что такое «эффективный курс химиотерапии»?

---

---

---

---

---

## 2. Что такое «неэффективный курс химиотерапии»?

---

---

---

---

---

---

### **Тема 1.3. «Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку — 2*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- определение и виды лекарственной устойчивости (ЛУ);
- история формирования ЛУ к противотуберкулезным препаратам;
- молекулярные основы ЛУ;
- механизмы формирования ЛУ;
- влияние контакта с больным туберкулезом на спектр ЛУ;
- МЛУ-туберкулез, масштаб проблемы и способы ее решения.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с.

##### **Рекомендуемая**

1. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J., Rich M.L., Atwood S.S., Furin J.J., Fitzmaurice G.M., Alcantara Viru F.A., Appleton S.C., Bayona J.N. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. — N Engl J Med, 2008 Aug 7;359(6):563–74.
2. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P.E., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S.S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. — Lancet: 2008; 372(9647): 1403–9. (эл. версия)
3. Zhang, Y.; Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. — Int J Tuberc Lung Dis, 2009. — 13(11):1320–1330. (эл. версия)

4. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., Herrera C., Bonilla C., Jave O., Cabrera J.L., Martin L., Escombe A.R., Moore D.A. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011 Sep;15(9):1164–9. (эл. версия)
5. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S.S., Mitnick C.D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):147–52.
6. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16).
7. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 WHO global report on surveillance and response
8. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionny B.Y., Nemtsova T.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, – 2009. – № 13. – P. 1309–1312.
9. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. – *Туберкулез и болезни легких*, 2012. – № 4. – С. 3–8
10. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C. and Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. – *Eur Respir J*, 2010; 36: 475–477. (эл. версия)
11. Mitchinson DA. / How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998; 2: 10–5.
12. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. Под. ред. С. Олсон, Р.Инглиш, Э.Клейборн – Вашингтон, Институт медицины, 2011. – 144 с.
13. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. – *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2007. – № 5. – С. 20–23. (эл. версия)
14. Farmer P., Kim J.Y. Community-based approaches to the control of multidrug – resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS. – *Br. Med. J*, – 1998. – Vol. 317. – P. 671–674.
15. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: sys-

tematic review and meta-analysis. — *Lancet Infect. Dis.*, — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 153–61. (эл. версия)

16. Oxlade O., Schwartzman K., Pai M., Heymann J. et al. Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis. — *Eur Respir J.*, 2010. — Vol. 36. — P. 870–877. (эл. версия)
17. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 1.3 «Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования» модуля 1. «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом».

### **Контрольные вопросы**

1. Что такое лекарственная устойчивость возбудителя?

---

---

---

---

---

---

---

2. Дайте определение МЛУ.

---

---

---

---

---

---

---

3. Дайте определение ШЛУ.

---

---

---

---

---

---

---

4. Назовите механизмы формирования лекарственной устойчивости МБТ.

---

---

---

---

---

5. Назовите причины формирования лекарственной устойчивости МБТ.

---

---

---

---

---

**Тема 1.4. «Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза»**  
*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире;
- эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ;
- стадии эпидемии ВИЧ-инфекции по классификации UNAIDS;
- эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в мире;
- эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в РФ.

**Литература для самостоятельной проработки**

**Обязательная**

1. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. № 35 / ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии. ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2011. – 52 с.
2. Доклад ЮНЭЙДС к Всемирному дню борьбы со СПИДом. – UNAIDS, 2012. – 48 с. (эл. версия)
3. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. (эл. версия)

### Рекомендуемая

1. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? – A Systematic Review, 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55–e61. (эл. версия)
2. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 1.4. «Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в РФ и мире» модуля 1. «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом».

### Контрольные вопросы

1. Назовите стадии эпидемии ВИЧ-инфекции по классификации UNAIDS.

---

---

---

---

---

---

---

2. Определите стадию эпидемии ВИЧ-инфекции по классификации UNAIDS в регионе, если доля ВИЧ-инфицированных беременных женщин в популяции составляет 1,2%.

---

---

---

---

---

---

---

3. Во сколько раз вероятность заболеть туберкулезом среди ЛЖВ выше, чем среди людей с ВИЧ-негативным статусом?

---

---

---

---

---

---

---

4. Назовите основное вторичное заболевание и его долю у больных ВИЧ-инфекцией в РФ.

---

---

---

---

---

### **Тема 1.5. «Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- показания для назначения АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией в РФ;
- раннее назначение антиретровирусной терапии как инструмент профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- химиопрофилактика противотуберкулезными препаратами у больных ВИЧ-инфекцией.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с. (эл. версия)
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3, Приложение. – 43 с. (эл. версия)
3. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М. 2012. – 720 с. – Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. – С. 377–394. (эл. версия)
4. Akolo C., Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. – Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1): CD000171. (эл. версия)

##### **Рекомендуемая**

1. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012– 44 с. (эл. версия)
2. Калинкин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010 – 29 с.

3. Эйсмонт Н.В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции. – Уральский Медицинский Журнал. – 2011. – № 14. – С. 40–46.
4. Gao X.F. et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. – *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2006 Oct;10(10):1080–90. (эл. версия)
5. Lawn S.D., Kranzer K., Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. – *Clinician Chest Medicine.* 2009, 30(4): 685–699. (эл. версия)
6. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infection. – *Eur. Respir. J.*, – 2010. – V. 35. – № 35. – P. 619–626. (эл. версия)
7. Leung C.C. Rieder H.L., Lange C, Yew W.W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. – *Eur Respir J.*, 2011; 37(3): 690–711.
8. Li J., Munsiff S.S., Tarantino T., Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. – *Int J Infect Dis.* 2010;14(4): e292–7. (эл. версия)
9. Neil A. Martinson et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. – *N Engl J Med*, 2011; 365:11–20. (эл. версия)
10. Sotgiu G. Diagnosis and treatment of latent tubercular infections. – *G Ital Med Lav Ergon*, 2010 ;32(3):264–8.
11. Szakacs T.A. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. – *BMC Infect Dis*, 2006. – 13;6:97. (эл. версия)
12. Samandari T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Lancet*, 2011. 7;377(9777):1588–98. Epub 2011 Apr 12. (эл. версия)
13. Van Rie A., Westreich D., Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. – *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2011. – № 56(4). – P. 349–355. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 1.5. «Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» модуля 1. «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом».

### Контрольные вопросы

1. Назовите основные компоненты стратегии ВОЗ по уменьшению бремени ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (три И для ВИЧ/ТБ).

---

---

---

---

---

2. Дайте определение латентной туберкулезной инфекции.

---

---

---

---

---

3. Назовите диагностические тесты для выявления ЛТИ, укажите недостатки каждого из них.

---

---

---

---

---

4. Назовите режим и показания к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией согласно рекомендациям ВОЗ.

---

---

---

---

---

5. Назовите режим и показания к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией согласно рекомендациям МЗ РФ.

---

---

---

---

---

6. Назовите аспекты специфической химиопрофилактики у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые требуют дальнейшей разработки и уточнения.

---

---

---

---

---

---

## **Модуль 2. Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 2.1. «Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 4*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- культуральные методы;
- молекулярно-генетические методы;
- алгоритм микробиологической диагностики;
- структура лабораторной сети.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – Глава 4.6. Микробиологическая диагностика туберкулеза и микобактериозов. – С. 102–128.
2. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под редакцией чл. – корр. РАМН, профессора В.В. Ерохина. – М., 2008. – Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. – С. 119–138
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких, 2011– № 11 – С. 58–67.

##### **Рекомендуемая**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
2. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. – М.: Медицина, 2002 г. – 678 с.

3. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ. – 2008. – 256 с.
4. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
5. New Laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. – WHO, Stop TB Partnership, 2008.
6. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. – J Clin Microbiol. – 2010. – № 48(1). – P. 229–237.
7. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol. – 2007. – № 45(8). – P. 2635–2640.
8. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol. – 2007. – № 47(6). – P. 1767–1772.
9. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp.
10. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF system. Policy statement. WHO/HTM/TB/2011.4
11. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и соавт. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. – Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2009; 3: 10–14. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции и семинара по теме 2.1. Современная микробиологическая диагностика туберкулеза в рамках модуля 2 «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Назовите уровни лабораторной сети.

---



---



---



---



---

2. В лабораториях какого уровня проводится ТЛЧ МБТ?

---

---

---

---

---

3. Перечислите методы, используемые для микробиологической диагностики туберкулеза.

---

---

---

---

---

**Тема 2.2. «Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике»**  
*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- методы, используемые для проведения ТЛЧ;
- использование различных видов ТЛЧ в клинической практике.

**Литература для самостоятельной проработки**

**Обязательная**

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под редакцией чл.-корр. РАМН, профессора В.В. Ерохина. – М., 2008. – Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. – С. 119–138.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких, 2011– № 11 – С. 58–67.
4. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. // Методическое пособие для врачей № УМО-17-28/248 от 12.07.2011 – М., 2011. – 52 с.

### Рекомендуемая

1. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp.
2. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. – J Clin Microbiol. – 2010. – № 48(1). – P. 229–237.
3. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol. – 2007. – № 45(8). – P. 2635–2640.
4. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol. – 2007. – № 47(6). – P. 1767–1772.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 2.2. «Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике» модуля 2. «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Назовите методы ТЛЧ.

---

---

---

---

---

2. К какому (каким) препарату(ам) проводится ТЛЧ стриповым методом GenoType MTBDRplus, (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)?

---

---

---

---

---

3. К какому (каким) препарату(ам) проводится ТЛЧ методом GeneXpert, Cepheid, Inc. (Sunnyvale, CA)?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Модуль 3. Противотуберкулезные препараты

### Тема 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 4*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- классификация противотуберкулезных препаратов;
- фармакодинамика и фармакокинетика;
- дозы, способы введения;
- перекрестная устойчивость противотуберкулезных препаратов;
- противопоказания;
- лекарственное взаимодействие.

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. Глава 9. Лечение туберкулеза – М.: Медицина, 1996. – с. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – Глава 10. – С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21. – С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Приложение 1,2. – С. 159–182. (эл. версия)

##### Рекомендуемая

1. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A Противотуберкулезные препараты.
2. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. – Antimicrob Agents Chemother, 2003;47:416–7. (эл. версия)
3. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis. – Am J Respir Crit Care Med., – 2009. – № 180. – P. 288–289. (эл. версия)

4. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1189–91. (эл. версия)
5. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. – *N Engl J Med*. – 2003. – № 349 (20). – P.1977–1978. (эл. версия)
6. Migliori G.B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. – *ERJ Express*. – 2009. (эл. версия)
7. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, – 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
8. Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, – 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219. (эл. версия)
9. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции и семинара по теме 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда» в рамках модуля 3 «Противотуберкулезные препараты».

### Контрольные вопросы

1. Назовите группы противотуберкулезных препаратов.

---



---



---



---



---



---

2. Назовите противотуберкулезные препараты, обладающие бактерицидным эффектом в отношении МБТ.

---



---



---



---



---

3. Рассчитайте дозы противотуберкулезных препаратов для лечения больного массой тела 72 кг по 1 режиму химиотерапии.

---

---

---

---

---

---

4. Рассчитайте дозы противотуберкулезных препаратов для лечения больной массой тела 55 кг по 4 режиму химиотерапии, если известно, что у пациентки кроме устойчивости к изониазиду и рифампицину имеется резистентность к этамбутолу и стрептомицину.

---

---

---

---

---

---

5. К какой группе препаратов относится рифабутин и в каких случаях он может быть использован в лечении больных туберкулезом?

---

---

---

---

---

---

6. С какими препаратами имеется перекрёстная резистентность у канамицина?

---

---

---

---

---

---

7. С какими препаратами имеется перекрёстная резистентность у офлоксацина?

---

---

---

---

---

---

### **Тема 3.2. «Побочные реакции на противотуберкулезные препараты»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- побочные действия противотуберкулезных препаратов;
- противопоказания;
- лекарственное взаимодействие.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. Глава 9. Лечение туберкулеза – М.: Медицина, 1996. – С. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – Глава 10. – С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблицы 2,3, 6,7,8,9,10,11,21 – С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Приложение 1,2. – С. 159–182. (эл. версия)

##### **Рекомендуемая**

1. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A Противотуберкулезные препараты.
2. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:416–7. (эл. версия)
3. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis. – Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – № 180. – P. 288–289. (эл. версия)
4. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in

- a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189–91. (эл. версия)
- Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. – *N Engl J Med*, – 2003. – № 349 (20). – P.1977–1978. (эл. версия)
  - Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. – *ERJ Express*. – 2009. (эл. версия)
  - Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, – 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
  - Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H.I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, – 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219. (эл. версия)
  - Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, – 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 3.2. «Побочные реакции на противотуберкулезные препараты» модуля 3. «Противотуберкулезные препараты».

### Контрольные вопросы

1. Применение каких противотуберкулезных препаратов наиболее часто приводит к расстройствам ЖКТ?

---

---

---

---

---

---

---

---

2. Применение каких противотуберкулезных препаратов может приводить к нарушениям со стороны ЦНС?

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Какие препараты могут стать причиной артралгий?

---

---

---

---

---

---

---

---

4. Какие препараты могут привести к снижению слуха у больного туберкулезом?

---

---

---

---

---

---

---

---

5. Применение каких лекарственных препаратов препятствует всасыванию фторхинолонов в ЖКТ? Какова тактика врача при необходимости их совместного применения?

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 4*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- химиотерапия, определение, принципы;
- режимы химиотерапии больных туберкулезом в зависимости от результатов ТЛЧ;
- химиотерапия пациентов из групп риска МЛУ-туберкулеза.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, 179 с.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология, 2011. – № 3. – С. 108–112.

### Рекомендуемая

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
3. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden ВОЗ, 2004, 387 с.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011.
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. WHO, 2011 – 33 pp.
6. TB ALLIANCE – [www.tballiance.org](http://www.tballiance.org)
7. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – 173 с.
8. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007 – 174 с.
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4. – С. 81.
10. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. – Туберкулез и болезни легких, 2012. – № 4. – С. 3–8.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции, семинара и практического занятия по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов» модуля 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Назовите основные принципы химиотерапии.

---

---

---

---

---

2. Что является основой выбора режима химиотерапии?

---

---

---

---

---

3. Какие пациенты имеют высокий риск МЛУ- туберкулеза?

---

---

---

---

---

4. Алгоритм формирования режимов при МЛУ-туберкулезе.

---

---

---

---

---

5. Показания к назначению режима химиотерапии МЛУ-туберкулеза.

---

---

---

---

---

## **Тема 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- принципы составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

### **Литература для самостоятельной проработки**

#### **Обязательная**

1. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект.
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO. 2011, 33 pp.

#### **Рекомендуемая**

1. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, 179 с.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов» модуля 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

### **Контрольные вопросы**

1. Какой режим химиотерапии Вы назначите больному при лекарственной утойчивости к рифампицину по результатам метода GeneXpert?

---

---

---

---

---

---

2. Какой режим химиотерапии Вы назначите больному при лекарственной утойчивости к изониазиду и рифампицину по результатам метода GenoType MTBDRplus?

---

---

---

---

---

- 
- 
3. Какой режим химиотерапии Вы назначите больному при лекарственной утойчивости к изониазиду, рифампицину, офлоксацину, этамбутолу, амикацину/капреомицину по результатам методов GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl?
- 
- 
- 
- 
- 
- 

**Тема 4.3. «Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах»**  
*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- роль хирургических методов в лечении больных туберкулезом;
- виды хирургических вмешательств;
- цели хирургического лечения, показания и противопоказания;
- особенности химиотерапии в пред- и послеоперационный период.

**Литература для самостоятельной проработки**

**Обязательная**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
2. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М.Рич – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с.

Самостоятельная проработка литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 4.3 «Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах» модуля 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

**Контрольные вопросы**

1. Назовите показания к хирургическому лечению больных МЛУ-туберкулезом.
- 
-

---

---

---

2. Назовите противопоказания к хирургическому лечению.

---

---

---

---

---

3. Какие виды хирургических вмешательств Вы знаете?

---

---

---

---

---

4. Какова длительность химиотерапии больного МЛУ-туберкулезом при назначении хирургического лечения?

---

---

---

---

---

#### **Тема 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку — 2*

##### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- роль коллапсотерапии в лечении туберкулеза легких;
- виды коллапсотерапии;
- показания и противопоказания к искусственному пневмоперитонеуму и пневмотораксу;
- методики коллапсотерапии;
- осложнения коллапсотерапии;
- клапанная бронхоблокация.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М., Медицина, 1996. – Глава 9.7. Коллапсотерапия. – С. 351–365.
2. А.В. Левин, Е.А. Цеймах, П.Е. Зимонин. Применение клапанной бронхоблокации при осложнённом туберкулёзе лёгких. – Барнаул, 2008. – 29 с.
3. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ. – Проблемы туберкулеза, 2003. – № 2. – С. 50–53

### Рекомендуемая

1. Багдасарян Т.Р. Эффективность применения пневмоперитонеума в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. – Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2008. – 190 с.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции и семинара по теме 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении МЛУ-туберкулеза» модуля 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

## Контрольные вопросы

1. Перечислите виды коллапсотерапии.

---

---

---

---

---

---

---

2. Что такое клапанная бронхоблокация?

---

---

---

---

---

3. Какие противопоказания к искусственному пневмотораксу Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

---

4. Какие противопоказания к искусственному пневмоперитонеуму Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

---

5. Какие осложнения возможны при проведении коллапсотерапии?

---

---

---

---

---

---

---

#### **Тема 4.5. «Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

##### **Вопросы для самостоятельной проработки**

1. Беременность и химиотерапия туберкулеза.
2. Грудное вскармливание.
3. Сахарный диабет.
4. Почечная недостаточность.
5. Печеночная недостаточность.
6. Судорожные состояния.
7. Психические нарушения.
8. Наркотическая зависимость.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – Глава 7. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных старших возрастных групп и с сопутствующими заболеваниями. – С. 283–307.
2. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003 – 173 с.

### Рекомендуемая

1. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с.
2. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. – М.: Медицина, 1996. – Глава 10. Туберкулез легких в сочетании с другими заболеваниями. – С. 232–248.

Самостоятельная проработка литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 4.5. «Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза» модуля 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Какие противотуберкулезные препараты противопоказаны при беременности?

---

---

---

---

---

---

2. Какие противотуберкулезные препараты хуже переносятся больными сахарным диабетом?

---

---

---

---

---

---

3. При каком уровне клиренса креатинина необходима коррекция доз и кратности приема противотуберкулезных препаратов?

---

---

---

---

---

---

---

4. Какой препарат из группы фторхинолонов можно использовать в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в обычной дозе при почечной недостаточности?

---

---

---

---

---

---

---

5. Какой препарат нежелателен для использования у больных с психическими нарушениями?

---

---

---

---

---

---

---

#### **Тема 4.6. «Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку — 4*

##### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии;
- острейший туберкулезный сепсис у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения, диагностики;
- особенности клинических проявлений и диагностика внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- принципы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: бактериологическая, молекулярно-генетическая, морфологическая.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012. Пер. с англ. — 2012. — М.: Р.Валент, 2012. — 528 с. (эл. версия)
2. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. — ВОЗ, 2012. — 36 с. (эл. версия)
3. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. — 120 с.
4. Нечаев В.В., Иванов А.М., Пантелеев А.М. Социально значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. — СПб. 2011. — С. 311. Глава 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция.
5. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. — Geneva, WHO, 2007. (эл. версия)
6. Holtz T. H. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. — Lancet Infect Dis, 2011 Jul;11(7):533–40. Epub 2011 Apr 20.

### Рекомендуемая

1. Зими́на В.Н. Совершенство́вание диагностики и эффективност́ь лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук — М., 2012.— 44 с. (эл. версия)
2. Калинин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. канд. мед. наук.— М., 2010. — 29 с.
3. Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В. и соавт. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 50–54. (эл. версия)
4. Lawn S.D., Edwards D.J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. — AIDS. — 2009. — № 23. — P. 1875–1880.

5. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145–151. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит получить базовый уровень знаний по вопросам клинического течения и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, что облегчит восприятие материала лекции в рамках модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.6. «Клинические проявления и диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией».

### **Контрольные вопросы**

1. Назовите особенности клинических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при уровне иммуносупрессии менее 350 клеток/мкл.

---

---

---

---

---

---

2. Назовите рентгенологические особенности туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией при уровне иммуносупрессии менее 350 клеток/мкл.

---

---

---

---

---

---

3. Определите основные клинические и диагностические критерии острейшего туберкулезного сепсиса.

---

---

---

---

---

---

4. Назовите основные особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией.

---

---

---

---

---

---

5. В чем заключается алгоритм ВОЗ по раннему интенсивному выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией?

---

---

---

---

---

---

6. В чем заключается алгоритм ВОЗ по диагностике тяжелых больных ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулез?

---

---

---

---

---

---

#### **Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 4*

##### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- режимы химиотерапии больных сочетанной инфекцией в зависимости от результатов ТЛЧ;
- показания и сроки назначения АРВТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией;
- особенности одновременного назначения рифампицина и антиретровирусных препаратов;
- воспалительный синдром восстановления иммунной системы: механизм возникновения, факторы риска возникновения, клинические проявления.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М. 2012. – 720 с. – Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. – С. 377–394. (эл. версия)
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3, Приложение. – 43 с. (эл. версия)
3. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007 – 174 с. (эл. версия)
5. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011. – № 1. – С. 58–64. (эл. версия)
6. Meintjes G., Lawn S. D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – *Lancet Infect Dis*, – 2008. – Vol. 8. – P. 516–523. (эл. версия)

### Рекомендуемая

1. Зимина В.Н., Батыров Ф.А., Халина С.Н., Васильева И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. – Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С.153–154. (эл. версия)
2. Зимина В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012– 44 с. (эл. версия)
3. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Integration of anti-retroviral therapy with tuberculosis treatment. – *N Engl J med*, 2011; 365(16): 1492–1501(эл. версия)
4. Adapted from US Department of Health and Human Services Guidelines; Revised March 10, 2012. Available at: <http://aids-info.nih.gov/guidelines>.
5. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. – *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16): 1471–1481. (эл. версия)

6. EACS Guidelines v 6.0. October 2011.
7. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. – N Engl J Med. Oct 20 2011;365(16):1482–1491. (эл. версия)
8. Roadmap for rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. Geneva, World Health Organization, 2010.
9. Samuel, A., Shelburne I/, Richard J. The immune reconstitution inflammatory syndrome. – AIDS Reviews, 2003. – № 5. – P. 67–79.
10. Stone S. F., Price P., Keane N.M. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. – HIV Med. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 21–27. (эл. версия)
11. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? – A Systematic Review, 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55–e61. (эл. версия)
12. Torok M.E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. – Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(11):1374–1383. (эл. версия)

Самостоятельная проработка литературы позволит получить базовый уровень знаний по вопросам лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции у больных сочетанной инфекцией, подходам к назначению АРВТ в период лечения туберкулеза, переносимости и безопасности комбинированной противотуберкулезной и АРВТ, что облегчит восприятие материала лекции модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

### Контрольные вопросы

1. Назовите основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

---



---



---



---



---



---



---

2. Назначение какой группы антиретровирусных препаратов требует обязательной замены рифампицин на рифабутин?

---

---

---

---

---

---

---

3. Чем отличаются рекомендации ВОЗ по назначению АРВТ у больных туберкулезом от рекомендаций Российского научного общества инфекционистов?

---

---

---

---

---

---

---

4. Какой препарат, дозу и кратность приема из группы рифампицинов Вы выберете, если пациент получает в схеме АРВТ ингибитор протеазы ВИЧ (калетру)?

---

---

---

---

---

---

---

5. Определите режим и длительность основного курса лечения у больного ВИЧ-инфекцией с туберкулезом множественных локализаций с поражением ВГЛУ, легких, периферических лимфатических узлов и туберкулезным спондилитом. По результатам ТЛЧ культура чувствительна ко всем АБП. Рассчитайте дозы ПТП (вес – 64 кг).

---

---

---

---

---

---

---

6. У больного ВИЧ-инфекцией впервые диагностирован туберкулезный менингит. Количество  $CD4^+$  лимфоцитов – 87 клеток/мкл. Есть ли показания для назначения АРВТ? В какой период от начала ПТТ целесообразно назначить АРВТ?

---

---

---

---

---

---

---

7. Чем отличается выявляющий ВСВИС от парадоксального ВСВИС?

---

---

---

---

---

---

---

8. У больного впервые диагностированы туберкулез, ВИЧ-инфекция и ХВГС. Количество  $CD4^+$  лимфоцитов – 213 клеток/мкл. Есть ли показания для назначения АРВТ? В какой период от начала ПТТ целесообразно назначить АРВТ и лечение по поводу гепатита С?

---

---

---

---

---

---

---

**Тема 4.8. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) у больных ВИЧ-инфекцией»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- диагностические критерии парадоксального и выявляющего ВСВИС, проявившегося туберкулезом;
- лечебная тактика при развитии ВСВИС;
- дифференциальная диагностика ВСВИС и прогрессирование туберкулеза у больных сочетанной инфекцией.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р.Валент, 2012. – 720 с. – Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. – С. 377–394. (эл. версия)
2. Meintjes G., Lawn S.D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – *Lancet Infect Dis*, – 2008. – Vol. 8. – P. 516–523. (эл. версия)
3. Кравченко А.В., Зими́на В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2011. – № 1. – С. 58–64. (эл. версия)

### Рекомендуемая

1. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и соавт. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. – *Инфекционные болезни*, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–22. (эл. версия)
2. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012. – 45 с. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит получить базовый уровень знаний по вопросам возникновения, диагностики и лечения ВСВИС на фоне АРВТ, что облегчит восприятие материалов семинара в рамках модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза» темы 4.8. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) у больных ВИЧ-инфекцией».

### Контрольные вопросы

1. В какие сроки от начала АРВТ чаще наблюдается развитие ВСВИС?

---

---

---

---

---

---

2. Назовите основные факторы риска развития ВСВИС у больного ВИЧ-инфекцией.

---

---

---

---

---

---

3. Назовите критерии парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом.

---

---

---

---

---

---

4. Назовите критерии выявляющего ВСВИС, проявившегося туберкулезом.

---

---

---

---

---

---

5. Назовите принципы дифференциальной диагностики ВСВИС и истинного прогрессирования туберкулеза (например, из-за неадекватной терапии при МЛУ-ТБ).

---

---

---

---

---

---

6. Какова лечебная тактика при развитии ВСВИС?

---

---

---

---

---

---

## Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза

### Тема 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 4*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- определение нежелательных явлений (НЯ);
- классификация НЯ;
- основные синдромы НЯ при проведении противотуберкулезной химиотерапии;
- купирование НЯ;
- мониторинг НЯ;
- частота встречаемости НЯ.

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011 – 88 с.

##### Рекомендуемая

1. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – 280 с.
2. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004. – 208 с.
3. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – Lancet, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
4. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)

5. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012;16(5):571. (эл. версия)
6. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Shin S.S., Mishustin S.P., Andreev Y.G., Atwood S., Furin J.J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости» в рамках модуля 5 «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Перечислите основные виды НЯ.

---

---

---

---

---

2. Назовите наиболее часто встречающиеся НЯ, возникающие при лечении больных МЛУ-туберкулезом.

---

---

---

---

---

3. Какие препараты могут стать причиной судорожного синдрома?

---

---

---

---

---

4. Какие препараты чаще приводят к развитию гепатита?

---

---

---

---

---

5. При применении каких препаратов у больного может развиваться депрессия?

---

---

---

---

---

**Тема 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций»**  
*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- особенности клинического и лабораторного мониторинга побочных реакций;
- тактика врача по предупреждению побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва.

**Литература для самостоятельной проработки**

**Обязательная**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. С.97–110. (эл. версия)

**Рекомендуемая**

1. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – 280 с.
3. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004 – 208 с.
4. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P., Mishustin S.P., Strelis A. K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – Lancet, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
5. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for mul-

tidrug-resistant tuberculosis. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)

6. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012;16(5):571. (эл. версия)
7. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара по теме 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций» модуля 5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза».

### **Контрольные вопросы**

1. Какие мероприятия лабораторного мониторинга побочных реакций используются в период химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом?

---

---

---

---

---

---

2. Какие меры для предотвращения побочных реакций Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

### **Тема 5.3. «Купирование побочных реакций»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- клинические случаи;
- алгоритм купирования побочных реакций;
- тактика врача по купированию побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва.

## Литература для самостоятельной проработки

### Обязательная

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Партнеры во имя здоровья, 2003. — Глава 7. С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007. — Глава 11. С. 97–110. (эл. версия)

### Рекомендуемая

1. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. — СПб., 2011. — 88 с.
2. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977. — 280 с.
3. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М., 2004 — 208 с.
4. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. — *Lancet*, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
5. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
6. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):571. (эл. версия)
7. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара и практического занятия по теме 5.3. «Купирование реакций» модуля 5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза».

### Контрольные вопросы

1. Какие основные меры для купирования побочных реакций Вы знаете?

---

---

---

---

---

2. Обоснуйте необходимость тщательного мониторинга и своевременного купирования побочных реакций.

---

---

---

---

---

## Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом

### Тема 6.1. «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- принципы лечения туберкулеза;
- особенности организации лечения больных на амбулаторном этапе;
- варианты организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе;
- пути повышения приверженности к лечению у больных МЛУ-туберкулезом.

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. – Партнеры во имя здоровья, 2010. – С. 63. (эл. версия)
2. Gelmanova I.Y., Keshavjee S., Golubchikova V.T., Berezina V.I., Strelis A.K., Yanova G.V. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the ac-

quisition of multidrug resistance Bulletin of the World Health Organization. – September 2007, 85 (9). – P. 703–711. (эл. версия)

3. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 3. Принципы организации лечения больных туберкулезом в РФ. – С. 69– 87, Глава 5. Межведомственное взаимодействие при выявлении и лечении больных туберкулезом. – С. 125–132, Глава 7. Роль дополнительной социальной помощи больным туберкулезом в повышении медицинской и экономической эффективности лечения. – С. 142–162, Глава 8. Вопросы принудительной госпитализации и изоляции больных туберкулезом, злостно уклоняющихся от лечения. – С. 163–181.

#### **Рекомендуемая**

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. – WHO. – 272 pp. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции и семинара по теме 6.1. «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе» в рамках модуля 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом».

#### **Контрольные вопросы**

1. Назовите основные принципы лечения.

---

---

---

---

---

2. Дайте определение понятия «Приверженность к лечению».

---

---

---

---

---

3. Какие факторы влияют на приверженность больных к лечению?

---

---

---

---

---

---

4. Какие меры, повышающие приверженность к лечению больных МЛУ-туберкулезом, Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

5. Какие варианты организации амбулаторного лечения Вам известны?

---

---

---

---

---

---

## **Модуль 7. Инфекционный контроль**

### **Тема 7.1. «Программные (управленческие) и административные меры»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- возбудитель туберкулеза, трансмиссия туберкулеза;
- понятие «Инфекционный контроль»;
- управленческие меры;
- административные меры.

#### **Литература для самостоятельной проработки**

##### **Обязательная**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – 59 с. (эл. версия)

2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с. (эл. версия)

**Рекомендуемая**

1. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции, семинара и практического занятия по теме «Программные (управленческие) и административные меры» в рамках модуля 7 «Инфекционный контроль».

**Контрольные вопросы**

1. Дайте определение понятия «Инфекционный контроль».

---

---

---

---

---

---

---

2. Перечислите основные управленческие меры инфекционного контроля.

---

---

---

---

---

---

---

3. Перечислите основные административные меры инфекционного контроля.

---

---

---

---

---

---

---

4. Что означает «разделение потоков больных»?

---

---

---

---

---

5. Что Вы понимаете под гигиеной кашля?

---

---

---

---

---

## **Тема 7.2. «Инженерно-технические меры»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- вентиляция;
- ультрафиолетовое излучение;
- фильтры.

### **Литература для самостоятельной проработки**

#### **Обязательная**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – 59 с. (эл. версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с. (эл. версия)

#### **Рекомендуемая**

1. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 7.2. «Инженерно-технические меры» в рамках модуля 7 «Инфекционный контроль».

### Контрольные вопросы

1. Какие виды вентиляции Вы знаете?

---

---

---

---

---

2. Какая длина волны ультрафиолетового излучения обладает бактерицидным эффектом?

---

---

---

---

---

3. Что такое HEPA-фильтр?

---

---

---

---

---

### Тема 7.3. «Индивидуальные меры»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- виды респираторов;
- хранение респираторов;
- процедура тестирования на плотность прилегания (фит-тест).

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – 59 с. (эл. версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с. (эл. версия)

### Рекомендуемая

1. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. WHO, 2010. – 150 pp. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции и практического занятия по теме 7.3. «Индивидуальные меры» в рамках модуля 7 «Инфекционный контроль».

### Контрольные вопросы

1. Какие виды респираторов Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

2. Что означает маркировка респиратора «FFP2»?

---

---

---

---

---

---

3. Назовите основные требования к хранению респираторов.

---

---

---

---

---

---

## Модуль 8. Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе

### Тема 8.1. «Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- регистрационные группы больных МЛУ-туберкулезом;
- исходы химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом;
- учетные формы, используемые для мониторинга МЛУ-туберкулеза.

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009. (эл. версия)

##### Рекомендуемая

1. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008. – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms” – P. 154–164, P. 217–236.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 8.1. «Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза» в рамках модуля 8 «Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе».

#### Контрольные вопросы

1. Назовите основные регистрационные группы больных МЛУ-туберкулезом.

---

---

---

---

---

---

2. Назовите возможные исходы химиотерапии у больных МЛУ-туберкулезом.

---

---

---

---

---

---

3. Как Вы понимаете термин «рецидив»?

---

---

---

---

---

4. Какие больные относятся к группе «прочие»?

---

---

---

---

---

## **Тема 8.2. «Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»**

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

### **Вопросы для самостоятельной проработки**

- отчетные формы, используемые для мониторинга МЛУ-туберкулеза.

### **Литература для самостоятельной проработки**

#### **Обязательная**

1. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009. (эл. версия)

#### **Рекомендуемая**

1. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008. – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms” – P. 154–164, P. 217–236.

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов семинара 8.2. «Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза» в рамках модуля 8 «Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе».

### Контрольные вопросы

1. Что означает «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом» для больного МЛУ-туберкулезом?

---

---

---

---

2. Что означает «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» для больного МЛУ-туберкулезом?

---

---

---

---

3. Что означает «Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом и данными клинико-рентгенологического обследования» для больного МЛУ-туберкулезом?

---

---

---

---

4. Какой больной МЛУ-туберкулезом считается прервавшим курс химиотерапии?

---

---

---

---

---

5. Какой больной МЛУ-туберкулезом считается выбывшим?

---

---

---

---

---

## Модуль 9. Лекарственный менеджмент

### Тема 9.1. «Лекарственный менеджмент, основные принципы»

*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

#### Вопросы для самостоятельной проработки

- правила отбора противотуберкулезных препаратов;
- особенности закупки, распределения и использования противотуберкулезных препаратов;
- особенности лекарственного менеджмента в РФ;
- цикл лекарственного менеджмента, основные характеристики компонентов цикла.

#### Литература для самостоятельной проработки

##### Обязательная

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 6. Вопросы управления лекарственным обеспечением противотуберкулезными препаратами. – С. 133–141.
2. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2–852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 17. С. 139–142. (эл. версия)
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблица 23. – С. 159–166. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов лекции 9.1. «Основные принципы» в рамках модуля 9 «Лекарственный менеджмент».

#### Контрольные вопросы

1. Назовите основные компоненты цикла лекарственного менеджмента.

---

---

---

---

---

2. Каковы основные цели национальной политики в сфере лекарственного обеспечения?

---

---

---

---

---

3. Из каких источников финансируется лекарственное обеспечение больных туберкулезом в РФ?

---

---

---

---

---

4. Какие условия необходимо соблюдать при проведении закупки противотуберкулезных препаратов?

---

---

---

---

---

**Тема 9.2. «Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом»**  
*Количество часов, выделяемых на самоподготовку – 2*

**Вопросы для самостоятельной проработки**

- методы определения потребности в противотуберкулезных препаратах;
- основные принципы определения потребности.

**Литература для самостоятельной проработки**

**Обязательная**

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – Глава 6. Вопросы управления лекарственным обеспечением противотуберкулезными препаратами. С. 133–141.

2. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2–852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 17. С. 139–142. (эл. версия)
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблица 23. С. 159–166. (эл. версия)

Самостоятельная проработка рекомендуемой литературы позволит восстановить базовый уровень знаний, что облегчит восприятие материалов практического занятия 9.2. «Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом» в рамках модуля 9 «Лекарственный менеджмент».

### Контрольные вопросы

1. Какие методы определения потребности в противотуберкулезных препаратах Вы знаете?

---

---

---

---

---

---

2. Из каких компонентов состоит годовая потребность в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом?

---

---

---

---

---

---

3. Что такое резервный запас и для чего он необходим?

---

---

---

---

---

---

## **Раздел 2. ЛЕКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ\***

### **Тема 1.1. «Эпидемиология туберкулеза» – 2 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире;
- эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ.

### **Тема 1.3. «Проблема лекарственной устойчивости и причины ее формирования» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- определение и виды лекарственной устойчивости (ЛУ);
- история формирования ЛУ к противотуберкулезным препаратам;
- молекулярные основы ЛУ;
- механизмы формирования ЛУ;
- влияние контакта с больным туберкулезом на спектр ЛУ;
- МЛУ-туберкулез, масштаб проблемы и способы ее решения.

### **Тема 1.4. «Эпидемиология сочетанной ВИЧ-инфекции и туберкулеза в РФ и мире» – 2 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ и в мире;
- эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции в мире и в РФ.

### **Тема 1.5. «Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» – 2 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- раннее назначение антиретровирусной терапии как инструмент профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- химиопрофилактика противотуберкулезными препаратами у больных ВИЧ-инфекцией.

### **Тема 2.1. «Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- структура лабораторной сети;
- выявление микобактерий;
- видовая идентификация микобактерий;
- определение лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза и микобактериозов.

\*Предлагаемые лекционные материалы представлены на компакт-диске

**Тема 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- классификация противотуберкулезных препаратов;
- фармакодинамика, фармакокинетика, показания, противопоказания, дозы, способ применения и побочные реакции используемых противотуберкулезных препаратов.

**Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- исторические аспекты лечения туберкулеза;
- химиотерапия, определение, принципы;
- режимы химиотерапии больных туберкулезом в зависимости от результатов ТЛЧ;
- химиотерапия пациентов из групп риска МЛУ-туберкулеза.

**Тема 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя» – 2 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- роль коллапсотерапии в лечении туберкулеза легких;
- виды коллапсотерапии;
- показания и противопоказания к искусственному пневмоперитонеуму и пневмотораксу;
- методики коллапсотерапии;
- осложнения коллапсотерапии;
- клапанная бронхоблокация;
- влияние коллапсотерапии на эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

**Тема 4.5. «Особые ситуации при лечении МЛУ-туберкулеза» – 4 часа**

*Особые ситуации, освещаемые в лекции:*

- беременность;
- грудное вскармливание;
- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- судорожные состояния;
- психические нарушения;
- наркотическая зависимость.

#### **Тема 4.6. «Клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии;
- особенности клинических проявлений и диагностика внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- принципы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
- диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

#### **Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;
- режимы химиотерапии больных сочетанной инфекцией в зависимости от результатов ТЛЧ;
- комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия: сроки назначения, взаимодействие, безопасность и переносимость;
- воспалительный синдром восстановления иммунной системы

#### **Тема 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- определение нежелательных явлений (НЯ);
- классификация НЯ;
- основные синдромы НЯ при проведении противотуберкулезной химиотерапии;
- купирование НЯ;
- мониторинг НЯ;
- частота встречаемости НЯ.

#### **Тема 6.1. «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- цели лечения, критерии эффективности лечения;
- химиотерапия – основной компонент комплексного лечения туберкулеза;
- сложности в организации лечения больных МЛУ-туберкулезом;
- приверженность к лечению, определение, пути достижения;
- пациент-ориентированный подход в лечении больных МЛУ-туберкулезом.

**Тема 7.1. «Программные (управленческие) и административные меры» – 4 часа**

**Тема 7.2. «Инженерно-технические меры» – 1 час**

**Тема 7.3. «Индивидуальные меры» – 1 час**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- определение понятия «Инфекционный контроль»;
- иерархия мер инфекционного контроля;
- управленческие меры;
- административные меры;
- индивидуальные меры.

**Тема 9.1. «Лекарственный менеджмент, основные принципы» – 4 часа**

*Основные вопросы, освещаемые в лекции:*

- особенности лекарственного менеджмента в РФ;
- цикл лекарственного менеджмента;
- правила отбора противотуберкулезных препаратов;
- особенности закупки, распределения и использования противотуберкулезных препаратов.

## Раздел 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К СЕМИНАРАМ

### Модуль 1. Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом

#### Тема 1.2. «Особенности организации противотуберкулезных мероприятий в современных условиях» *Количество аудиторных часов – 4*

##### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование у слушателей современных представлений об эпидемиологической ситуации по туберкулезу и способах улучшения ситуации.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- особенности эпидемиологической ситуации в современных условиях;
- основные причины неблагоприятной эпидемической обстановки;
- меры профилактики МЛУ-туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при самоподготовке по модулю 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом», лекции по теме 1.1. «Эпидемиология туберкулеза».

##### Рекомендуемая литература:

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
2. М.В. Шилова. Туберкулез в России в 2010 году. – М., 2012. – 224 с.
3. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2009 – 2010 гг. Статистические материалы. – М., 2011. – 60 с.
4. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2011. – 156 с.
5. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. – Р76 М., 2011. – 795 с.
6. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16).

## **Модуль 2. «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза»**

### **Тема 2.1. «Современные методы микробиологической диагностики туберкулеза»** *Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей современных представлений о микробиологической диагностике туберкулеза и ее роли в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- этиологию туберкулеза;
- роль микробиологической диагностики в организации противотуберкулезных мероприятий;
- структуру лабораторной сети и функции лабораторий, выполняющих микробиологические исследования для выявления, диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза;
- факторы, влияющие на качество лабораторных исследований.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 1 «Введение. Современные аспекты борьбы с туберкулезом», самоподготовке и лекции по теме 2.1. «Современная микробиологическая диагностика туберкулеза».

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – Глава 4.6. Микробиологическая диагностика туберкулеза и микобактериозов. С. 102–128.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №11. – С. 58–67.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

## **Тема 2.2. «Интерпретация результатов ТЛЧ в клинической практике»** *Количество аудиторных часов – 2*

### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей навыка правильной интерпретации индивидуальных результатов ТЛЧ, полученных различными методами.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- методы, используемые для проведения ТЛЧ;
- использование различных видов ТЛЧ в клинической практике.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при самоподготовке по модулю 2 «Микробиологическая диагностика МЛУ-туберкулеза», лекции и семинара по теме 2.1. «Современная микробиологическая диагностика туберкулеза».

### **Рекомендуемая литература:**

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под ред. В.В. Ерохина. – М., 2008. – Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. – С. 119–138.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких. – 2011 – № 11 – С. 58–67.
4. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н. и соавт. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. – Методическое пособие для врачей № УМО-17–28/248 от 12.07.2011 М. – 2011. – 52 с.
5. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp.
6. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. – J Clin Microbiol, – 2010. – № 48(1). – P. 229–237.
7. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol, – 2007. – № 45(8). – P. 2635–2640.
8. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. – J Clin Microbiol, – 2007. – № 47(6). – P. 1767–1772.

## Модуль 3. Противотуберкулезные препараты

### Тема 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда»

Количество аудиторных часов – 4

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о фармакодинамике и фармакокинетике противотуберкулезных препаратов, их перекрестной устойчивости.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- классификацию противотуберкулезных препаратов;
- фармакодинамику и фармакокинетiku;
- дозы, способы введения;
- перекрестную устойчивость противотуберкулезных препаратов.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 3, темы 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда».

#### Рекомендуемая литература:

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. Глава 9. Лечение туберкулеза – М.: Медицина, 1996. – с. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – Глава 10 – С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21 – С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Приложение 1,2. – С. 159–182. (эл. версия)
5. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A Противотуберкулезные препараты.
6. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:416–7. (эл. версия)
7. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, – 2009. – № 180. – P. 288–289. (эл. версия)

8. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189–91. (эл. версия)
9. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. – *N Engl J Med.* – 2003. – № 349 (20). – P.1977–1978. (эл. версия)
10. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. – *ERJ Express.* – 2009. (эл. версия)
11. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J,* – 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
12. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis,* – 2005. – № 9(11). – P. 1215–1219. (эл. версия)
13. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis,* – 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)

### **Тема 3.2. «Побочные реакции на противотуберкулезные препараты»** *Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о побочных действиях, дозах, противопоказаниях и лекарственных взаимодействиях противотуберкулезных препаратов.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- побочные действия противотуберкулезных препаратов;
- противопоказания;
- лекарственное взаимодействие.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, самоподготовки и семинарского занятия по модулю 3, темы 3.1. «Противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда», а также самоподготовки по теме 3.2. «Побочные действия противотуберкулезных препаратов».

**Рекомендуемая литература:**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996. — Глава 9. Лечение туберкулеза. С. 337–338.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — Глава 10. С. 189–202. (эл. версия)
3. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Партнеры во имя здоровья, 2003. — Таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21. — С.14–129. (эл. версия)
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007. — Приложение 1, 2. — С. 159–182. (эл. версия)
5. Регистр лекарственных средств России, 2012. — J04A Противотуберкулезные препараты.
6. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C. et al. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:416–7. (эл. версия)
7. Bernardo J., Yew W. W. How are creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis. — *Am J Respir Crit Care Med*, — 2009. — № 180. — P. 288–289. (эл. версия)
8. Synamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1189–91. (эл. версия)
9. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. — *N Engl J Med*. — 2003. — № 349 (20). — P. 1977–1978. (эл. версия)
10. Migliori G.B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. — *ERJ Express*. — 2009. (эл. версия)
11. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. — *Eur Respir J*, — 2008. — № 31. — P. 904–10. (эл. версия)
12. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. — *Int J Tuberc Lung Dis*, — 2005. — № 9(11). — P. 1215–1219. (эл. версия)
13. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. — *Int J Tuberc Lung Dis*, — 2003. — № 7(1). — P. 6–21. (эл. версия)

## **Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей алгоритма составления режимов химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- роль химиотерапии в комплексном лечении туберкулеза;
- режимы химиотерапии при различных вариантах лекарственной устойчивости возбудителя;
- алгоритм формирования режимов химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-возбудителя

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю 4. «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов».

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации. – Четвертое издание. ВОЗ, 2011, 179 с.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO. 2011, 33 pp.
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. С. 69–92. (эл. версия)

### **Тема 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование навыка составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- принципы составления режимов химиотерапии с учетом данных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, семинара, практического занятия и самоподготовки по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов», самоподготовки по теме 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов», а также при изучении модуля 3 «Диагностика МЛУ-туберкулеза».

**Рекомендуемая литература:**

1. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, 179 с.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO, 2011. – 33 pp.
4. Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-Биочип». – Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006 – № 8. – С. 17–23. (эл. версия)

**Тема 4.3. «Химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах»**

*Количество аудиторных часов – 4*

**Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – углубление и совершенствование представлений о хирургическом лечении больных туберкулезом и химиотерапии в пред- и послеоперационный период.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- роль хирургических методов в лечении больных туберкулезом;
- виды хирургических вмешательств;
- цели хирургического лечения, показания и противопоказания;
- особенности химиотерапии в пред- и послеоперационный период.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции, семинара, практического занятия и самоподготовки по теме 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов», семинара и самоподготовки по теме 4.2. «Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов», самоподготовки по теме 4.3. «Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания, химиотерапия в пред- и послеоперационном периодах».

**Рекомендуемая литература:**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. — М.: Медицина, 1996.
2. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич — «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. — 173 с.
3. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. — Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 2. — С. 42–49. (эл. версия)

**Тема 4.4. «Коллапсотерапия в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ-возбудителя»**

*Количество аудиторных часов — 4*

**Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара — формирование современных представлений о роли коллапсотерапии в условиях широкого распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, изучение основ коллапсотерапии.

Вопросы, обсуждаемые на семинаре:

- история развития коллапсотерапии и использование ее на современном этапе, устройство пневмотораксного аппарата;
- патофизиологические аспекты ИП и ПП, механизм лечебного действия;
- показания и противопоказания к наложению ПП. Требования к обследованию больного до наложения ПП;
- возможные осложнения ПП и методы их профилактики;
- показания и противопоказания к наложению ИП. Требования к обследованию больного до наложения ИП;
- возможные осложнения при наложении ИП и методы их профилактики. Оказание неотложной помощи.

Семинар проводится в виде «круглого стола». Разбираются основные вопросы. Затем проводится работа в малых группах — слушатели решают предложенные ситуационные задачи и обсуждают каждую из них.

**Рекомендуемая литература:**

1. Харчева К.А. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких. — Л., 1972. 227 с.
2. Шебанов Ф.В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза — М., 1950, Минздрав СССР ЦЧУФ. 186 с.

3. Шаклеин И.А. Пневмоперитонеум при туберкулезе лёгких. — М.: Медгиз, 1956, 135 с.
4. Равич-Щербо В.А. Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулезе. — М., 1948, 145 с.
5. Рубель А.Н. Искусственный пневмоторакс при лечении туберкулеза лёгких. — СПб., 1912, 72 с.
6. Скорняков С.Н. Коллапсотерапия на этапах лечения больных туберкулезом:вчера, сегодня, завтра. Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». — СПб., 2011.

#### **Тема 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией»**

*Количество аудиторных часов — 4*

##### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинарского занятия — углубление и закрепление знаний о выборе лечебной тактики у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом, сроках назначения АРВТ. Отработка навыков составления программы лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией: выбора режима ХТ в зависимости от ТЛЧ, при его отсутствии и при необходимости назначения АРВТ.

В ходе занятия рекомендуется разобрать:

- клинический пример диагностики и лечения МЛУ-ТБ у больной ВИЧ-инфекцией;
- стартовые режимы противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией;
- коррекция химиотерапии по результатам ТЛЧ;
- показания и сроки назначения АРВТ больному, получающему противотуберкулезную терапию.

Семинарское занятие проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 4, темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией».

##### **Рекомендуемая литература:**

1. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. — М., 2012. — 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез С. 377–394.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2011. — № 3, Приложение. — 43 с.

3. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с.
4. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007 – 174 с.

#### **Тема 4.8. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС)»**

*Количество аудиторных часов – 4*

##### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – совершенствование знаний о клинических проявлениях, сроках и причинах развития ВСВИС. Отработка навыков лечебной тактики при развитии ВСВИС, проведение дифференциальной диагностики ВСВИС и прогрессированием туберкулеза.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- причины развития ВСВИС, проявившегося туберкулезом, и его диагностические критерии;
- лечебную тактику при развитии ВСВИС;
- дифференциальную диагностику ВСВИС и прогрессирование туберкулеза у больных сочетанной инфекцией;
- два клинических примера развития ВСВИС у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекции и самоподготовки по модулю 4, темы 4.7. «Лечение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

##### **Рекомендуемая литература:**

1. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. – М., 2012. – 720 с. Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез С. 377–394.
2. Meintjes G., Lawn S. D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – Lancet Infect Dis, – 2008. – Vol. 8. – P. 516–523.
3. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 1. – С. 58–64.

4. Зими́на В.Н., Кра́вченко А.В., Ба́тыров Ф.А. и соавт. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. – Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–22.
5. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2012. – 45 с.

#### **Тема 4.9. «Ведение сложных больных»**

*Количество аудиторных часов – 4*

##### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование современных представлений о проведении химиотерапии у больных с сопутствующей патологией и тяжелыми побочными реакциями.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- клинические случаи больных МЛУ-туберкулезом с сопутствующей патологией и побочными реакциями.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные во время лекций, семинаров, практического занятия и самоподготовки по темам 4.1.–4.8 модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза».

#### **Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза**

##### **Тема 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций»**

*Количество аудиторных часов – 4*

##### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – формирование у слушателей плана мониторинга и предупреждения побочных реакций и его значение в успешном завершении курса химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- особенности клинического и лабораторного мониторинга побочных реакций;
- тактика врача по предупреждению побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю

5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости».

#### **Рекомендуемая литература**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Глава 7. – С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 11. – С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011 – 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977 – 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004 – 208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – Lancet, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012; 16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

### **Тема 5.3. «Купирование побочных реакций»**

*Количество аудиторных часов – 2*

#### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара – изучение способов и алгоритма купирования побочных реакций, их роль в успешном завершении курса химиотерапии.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- клинические случаи;
- алгоритм купирования побочных реакций;

- тактика врача по купированию побочных реакций на противотуберкулезные препараты резерва;  
Рекомендуется отработать следующий практический навык:
- предупреждения и купирования побочных реакций.

Семинар проводится в интерактивной форме. При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 3 «Противотуберкулезные препараты», самоподготовке по модулю 5. «Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза», лекции по теме 5.1. «Виды нежелательных явлений, синдромы, частота встречаемости», семинарского занятия по теме 5.2. «Мониторинг и предупреждение побочных реакций».

**Рекомендуемая литература:**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Партнеры во имя здоровья, 2003. — Глава 7. — С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007. — Глава 11. — С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласаянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. — СПб., 2011 — 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977. — 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М., 2004 — 208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. — *Lancet*, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)
7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. — *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

## Модуль 6. Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом

### Тема 6.1. «Особенности организации лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе»

*Количество аудиторных часов – 2*

#### Примерный план семинарского занятия

Цель семинара – формирование подходов к организации лечения больных МЛУ-туберкулезом с высокой приверженностью к лечению на амбулаторном этапе.

В ходе семинара рекомендуется разобрать следующие вопросы:

- организация амбулаторного этапа лечения, координация деятельности туберкулезных учреждений;
- формы улучшения приверженности пациентов к лечению;
- подходы к работе с больными туберкулезом из групп риска;
- вопросы межведомственной координации при организации выявления и лечения туберкулеза.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», самоподготовке по модулю 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе», лекции по теме 6.1. «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе».

#### Рекомендуемая литература

1. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. Партнеры во имя здоровья, 2010. – 63 с. (эл. версия)
2. Gelmanova I.Y., Keshavjee S., Golubchikova V.T., Berezina V.I., Strelis A.K., Yanova G.V. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance Bulletin of the World Health Organization. – September 2007, 85 (9). – P. 703–711. (эл. версия)
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. – WHO. – P. 272. (эл. версия)
4. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 3. Принципы организации лечения больных туберкулезом в РФ. – С. 69– 87, Глава 5. Межведомственное взаимодействие при выявлении и лечении больных туберкулезом. – С. 125–132, Глава 7. Роль до-

полнительной социальной помощи больным туберкулезом в повышении медицинской и экономической эффективности лечения. — С. 142–162, Глава 8. Вопросы принудительной госпитализации и изоляции больных туберкулезом, злостно уклоняющихся от лечения. — С. 163–181.

5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.

## **Тема 6.2. «Приверженность к лечению: лучшие отечественные и международные практики»**

*Количество аудиторных часов — 2*

### **Примерный план семинарского занятия**

Цель семинара — знакомство с примерами проектов лечения больных МЛУ-туберкулезом с высокой приверженностью к лечению.

В ходе семинара рекомендуется разобрать:

- мероприятия, направленные на улучшение приверженности по опыту проекта в Томской области (Партнеры во имя здоровья);
- практические решения в организации лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в ряде проектов «Врачи без границ»;
- опыт других проектов, направленных на повышение приверженности к лечению.

Семинар проводится в виде «круглого стола». При обсуждении темы учитываются знания, полученные при изучении модуля 4 «Химиотерапия МЛУ-туберкулеза», самоподготовке по модулю 6 «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе», лекции и семинара по теме 6.1. «Организация лечения больных МЛУ-туберкулезом на амбулаторном этапе».

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Материалы сайта PARTNERS IN HEALTH  
<http://www.pih.ru/03/add.html>
2. Мишустин С.П., Таран Д.В. «Пациенто-ориентированные подходы в развитии приверженности к лечению больных туберкулезом в Томской области», материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» 20–22 октября 2011 г.
3. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Что для этого нужно? — Врачи без границ. — Октябрь 2011.

## Раздел 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ

### Модуль 4. Химиотерапия МЛУ-туберкулеза

#### Тема 4.1. «Основные принципы химиотерапии, формирование режимов»

*Количество аудиторных часов – 4*

#### Примерный план практического занятия

Цель занятия – формирование у слушателей навыка составления режима химиотерапии для больных МЛУ-туберкулезом при различных спектрах лекарственной устойчивости возбудителя, при наличии контакта с больным МЛУ-туберкулезом, при наличии нескольких курсов противотуберкулезной химиотерапии в анамнезе.

#### Рекомендуемая литература:

1. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
2. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
3. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden. – ВОЗ, 2004, 387 с.
4. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. – ВОЗ, 2011, – 179 с.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO, 2011, 33 pp.
7. TB ALLIANCE – [www.tballiance.org](http://www.tballiance.org)
8. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003– 173 с.
9. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с.
10. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4. – С. 81.

11. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. — Туберкулез и болезни легких, 2012. — № 4. — С. 3–8.
12. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология, 2011. — № 3. — С. 108–112.

## **Модуль 5. Нежелательные явления при лечении МЛУ-туберкулеза**

### **Тема 5.3. «Купирование побочных реакций»**

*Количество аудиторных часов — 4*

#### **Примерный план проведения практического занятия**

Цель — формирование у слушателей навыка проведения мониторинга, профилактики и купирования аллергических, токсических и токсико-аллергических побочных реакций на основные и резервные противотуберкулезные препараты.

Практическое занятие проводится в малых группах, в основе — решение ситуационных задач по теме занятия.

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. — Партнеры во имя здоровья, 2003. — Глава 7. С. 69–92. (эл. версия)
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. — ВОЗ, 2007. — Глава 11. С. 97–110. (эл. версия)
3. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. — СПб., 2011. — 88 с.
4. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977 — 280 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М., 2004 — 208 с.
6. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J. S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. — Lancet, 2008; 372: 1403–09. (эл. версия)

7. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
8. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):571. (эл. версия)
9. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S., Mishustin S. P., Andreev Y. G., Atwood S., Furin J. J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)

## **Модуль 7. Инфекционный контроль**

### **Тема 7.1. «Программные (управленческие) и административные меры»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план практического занятия**

Цель занятия – получение практического навыка по составлению плана мер инфекционного контроля противотуберкулезного учреждения.

Работа проводится в малых группах. Слушатели составляют и обсуждают планы мер инфекционного контроля своих противотуберкулезных учреждений.

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – С. 59. (эл. версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с.
3. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. WHO, 2010. – 150 pp.

### **Тема 7.3. «Индивидуальные меры инфекционного контроля»**

*Количество аудиторных часов – 4*

#### **Примерный план практического занятия**

Цель занятия – получение практического навыка по тестированию респираторов на плотность прилегания (фит-тест). На занятиях слушатели самостоятельно проводят фит-тест.

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – 59 с. (эл. версия)
2. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с.
3. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp.

### **Модуль 8. Учет и отчетность при МЛУ-туберкулезе**

#### **Тема 8.1. «Учетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»**

*Количество аудиторных часов – 4*

##### **Примерный план практического занятия**

Цель занятия – получение практического навыка по заполнению учетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза. На занятии слушатели самостоятельно заполняют учетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза.

#### **Рекомендуемая литература:**

1. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009. (эл. версия).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008. – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms” – P. 154–164, P. 217–236. (эл. версия).

#### **Тема 8.2. «Отчетная документация мониторинга МЛУ-туберкулеза»**

*Количество аудиторных часов – 4*

##### **Примерный план практического занятия**

Цель занятия – получение практического навыка по заполнению отчетных форм мониторинга МЛУ-туберкулеза. На занятии слушатели самостоятельно заполняют отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза.

#### **Вводная часть (10–15 минут)**

Ведущий занятия обсуждает со слушателями рабочий план и с учетом самоподготовки определяет ведущую тему дискуссии. Рекомендуется разобрать отчетные формы мониторинга МЛУ-туберкулеза.

**Рекомендуемая литература:**

1. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009. (эл. версия).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008/ – Chapter 18 Category IV recording and reporting system, Annex “Forms” – P. 154–164, P. 217–236. (эл. версия).

**Модуль 9. Лекарственный менеджмент**

**Тема 9.2. «Определение потребности в противотуберкулезных препаратах для лечения больных МЛУ-туберкулезом»**

*Количество аудиторных часов – 4*

**Примерный план практического занятия**

Цель занятия – изучение алгоритма определения потребности в противотуберкулезных препаратах и формирование навыка расчета потребности. Занятие проводится в виде решения задачи по расчету потребности в противотуберкулезных препаратах.

**Рекомендуемая литература:**

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. Глава 6. Вопросы управления лекарственным обеспечением противотуберкулезными препаратами. – С. 133–141.
2. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – Глава 17. Управление, связанное с противотуберкулезными препаратами второго ряда – С. 139–142. (эл. версия)
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – Таблица 23. – С. 159–166. (эл. версия)

## **Раздел 5. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭКЗАМЕНА**

Экзамен проводится в форме теста и устного собеседования.

Тест состоит из трех блоков различного уровня сложности:

Блок А – задания закрытой формы. Необходимо выбрать один или несколько правильных вариантов ответов, которые отмечаются в трафарете крестиком.

Блок В – задание на установление соответствия. Выбранные варианты вносятся в трафарет.

Блок С – ситуационные задачи. Правильные варианты вносятся в трафарет.

### **Система оценки результатов тестирования**

За каждое правильно решенное задание в блоке А дается один балл (максимальное число баллов при верном решении тестовых заданий – 25 баллов), в блоке В за каждое тестовое задание – 5 баллов (максимальное число баллов при верном решении всех тестовых заданий – 30), а в блоке С – 15 баллов (максимальное число баллов – 45). Неправильный ответ в каждом из блоков – минус 1 балл и ноль баллов – в случае отсутствия принятия какого-либо решения. Суммирование всех баллов, полученных испытуемым, соответствует тестовому баллу испытуемого.

В случае успешного выполнения всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Расчет итоговой оценки по 5-балльной шкале с учетом суммы баллов:

- 71–80 – удовлетворительно;
- 81–90 – хорошо;
- 91–95 – отлично;
- 96–100 – превосходно.

Блок А экзаменационного теста может быть использован для контроля исходного уровня знаний слушателей. В этом случае за каждое правильно решенное тестовое задание дается 4 балла. В сумме при успешном выполнении всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Сравнение итогов тестирования по блоку А позволяет рассчитать прирост доли правильно решенных тестовых заданий после прохождения ТУ.

### Рекомендуемая литература

1. Багдасарян Т.Р. Эффективность применения пневмоперитонеума в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. – Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2008. – 190 с.
2. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб., 2011. – 88 с. (эл. версия)
3. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012. Пер. с англ. – 2012. – М.: Р.Валент, 2012. – 528 с. (эл. версия)
4. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с. (эл. версия)
5. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: Нью-Терра. – 2011. – 216 с.
6. Bernardo J., Yew W. W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis? – Am J Respir Crit Care Med, 2009. – 180: 288–289. (эл. версия)
7. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. – Пульмонология, 2011. – № 3. – С. 108–112. (эл. версия)
8. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4. – С. 81. (эл. версия)
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Дауров Р.Б., Ерохин В.В. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 3. – С. 17–20. (эл. версия)
10. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. – Туберкулез и болезни легких, 2012. – № 4. – С. 3–8. (эл. версия)

11. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. № 35 / ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии. ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2011. – 52 с.
12. ВИЧ-медицина. Руководство для врачей. Под редакцией Н.А. Белякова и А.Г. Рахманова. – СПб., Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 751 с.
13. Волченков Г.В., Фурман В.Д. Оценка риска распространения туберкулеза. – М., 2010. – 40 с. (эл. версия)
14. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и соавт. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. – Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2009; 3: 10–14. (эл. версия)
15. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. 2011 г., – 5 с. (эл. версия)
16. Доклад ЮНЭЙДС к Всемирному дню борьбы со СПИДом. – UNAIDS, 2012. – 48 с. (эл. версия)
17. Зими́на В.Н., Батыров Ф.А., Халина С.Н., Васильева И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. – Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 153–154. (эл. версия)
18. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и соавт. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. – Инфекционные болезни, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–22. (эл. версия)
19. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012. – 44 с. (эл. версия)
20. Информационное письмо МЗ РФ № 10-1/10/2-852 от 9 февраля 2010 года «Расчет потребности в противотуберкулезных лекарственных препаратах на год». (эл. версия)
21. Калинин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010. – 29 с.
22. Кравченко А.В., Зими́на В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 1. – С. 58–64. (эл. версия)

23. Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-Биочип». – Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006 – № 8. – С. 17–23. (эл. версия)
24. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Под ред. В.В. Ерохина. – М., 2008. – Глава 2.7. Исследование лекарственной чувствительности микобактерий. – С. 119–138. (эл. версия)
25. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложнённом туберкулёзе лёгких. – Барнаул, 2008. – 29 с. (эл. версия)
26. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. – М. 2012. – 720 с. – Часть 3. СПИД. 11.6. Туберкулез. – С. 377–394 с. (эл. версия)
27. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Что для этого нужно? – Врачи без границ. – Октябрь 2011. (эл. версия)
28. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. ВОЗ, 2011, – 179 с. (эл. версия)
29. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ. – 2008. – 256 с.
30. Материалы сайта PARTNERS IN HEALTH  
<http://www.pih.ru/03/add.html>
31. Методические рекомендации по профилактике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. – ВОЗ, 1999. – С. 59. (эл. версия)
32. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулёзных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004 – 208 с.
33. Мишустин С.П., Таран Д.В. «Пациенто- ориентированные подходы в развитии приверженности к лечению больных туберкулёзом в Томской области», материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом» 20–22 октября 2011 г. (эл. версия)
34. Мотус И.Я., Скорняков С.И., Кильдюшева Е.И. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя. – Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005. – № 12. – С. 22–26. (эл. версия)

35. Национальная концепция химиотерапии туберкулеза в Российской Федерации, проект. (эл. версия)
36. Национальное руководство ФТИЗИАТРИЯ /под общей редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
37. Нечаев В.В., Иванов А.М., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. – СПб. – 2011. – С. 311. Глава 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция.
38. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. Под. ред. С. Олсон, Р.Инглиш, Э.Клейборн – Вашингтон, Институт медицины, 2011. – 144 с.
39. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2009 – 2010 гг. Статистические материалы. – М., 2011. – 60 с. (эл. версия)
40. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 42–49. (эл. версия)
41. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. – Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 20–23. (эл. версия)
42. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. д-ра мед. наук – М., 2012–45 с. (эл. версия)
43. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. – М.: Медицина, 1996. – Глава 10. Туберкулез легких в сочетании с другими заболеваниями. С. 232–248.
44. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. – Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3, Приложение. – 43 с.
45. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с. (эл. версия)
46. Постановление правительства РФ № 892 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г.
47. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (эл. версия)

48. Приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы Федерального государственного статистического наблюдения № 61». (эл. версия)
49. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ. – Проблемы туберкулеза, 2003. – № 2. – с. 50–53. (эл. версия)
50. Проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 14.12.2009. (эл. версия).
51. Равич-Щербо В.А. Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулёзе. – М., 1948. 145.
52. Регистр лекарственных средств России, 2012. – J04A. Противотуберкулезные препараты.
53. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 г.: Статистические материалы. – М.: ЦНИИОИЗ, 2011. – 156 с.
54. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. – Р76 – М., 2011. – 795 с.
55. Рубель А.Н. Искусственный пневмоторакс при лечении туберкулёза лёгких. – СПб., 1912. – 72 с.
56. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. А. Пасечникова, М. Рич. – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173с. (эл. версия)
57. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. // Колл. авторов. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. – М.:Издательство БИНОМ, 2010. – 1152 с.
58. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с. (эл. версия)
59. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. Том № IV. Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, М., 2007. – 293 с. Раздел 1.4.2. Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – С. 154–155. (эл. версия)
60. Скопин М.С., Батыров Ф.А. Туберкулез органов брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы

- туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» 18–19 апреля 2007 г. – М. – С.51–53.
61. Скорняков С.Н. Коллапсотерапия на этапах лечения больных туберкулезом: вчера, сегодня, завтра. Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» – СПб., 2011.
  62. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Голубков А.А. Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов к лечению в городских условиях. – Партнеры во имя здоровья, 2010. – С. 63. (эл. версия)
  63. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. (эл. версия)
  64. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. 2-е издание под редакцией Т. Frieden. – ВОЗ, 2004. – 387 с.
  65. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. Под ред. Барри Р. Блума. – М.: «Медицина», 2002 г. – 678 с.
  66. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 120 с. (эл. версия)
  67. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П. и др. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. – Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
  68. Харчева К.А. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких. – Л., 1972. – 227 с.
  69. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996.
  70. Черноусова Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). – Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 11– С. 58–67. (эл. версия)
  71. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. – Методическое пособие для врачей № УМО-17–28/248 от 12.07.2011 – М., 2011. – 52 с.
  72. Шаклеин И.А. Пневмоперитонеум при туберкулезе лёгких. – М.: Медгиз, 1956. – 186 с.

73. Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В. и соавт. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. — Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 50–54. (эл. версия)
74. Шебанов Ф.В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза — М., 1950, Минздрав СССР ЦЧУФ.
75. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. — М., 2012. — 224 с.
76. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. — М., 1977. — 280 с.
77. Эйсмонт Н.В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции. — Уральский Медицинский Журнал. — 2011. — № 14. — С. 40–4.
78. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Integration of anti-retroviral therapy with tuberculosis treatment. — N Engl Jmed, 2011; 365(16): 1492–1501(эл. версия)
79. Adapted from US Department of Health and Human Services Guidelines; Revised March 10, 2012. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
80. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. — Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1): CD000171. (эл. версия)
81. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Perez-Fernandez Turegano C. et al. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. — Antimicrob Agents Chemother 2003;47:416–7. (эл. версия)
82. Balabanova Y., Drobniowski F., Nikolayevskyy V. et al. An Integrated Approach to Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance Using Liquid Culture and Molecular Methods in Russia. — PLoS One. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 7129. (эл. версия)
83. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S.S., Mitnick C.D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. — Lancet, 2011; 377(9760): 147–52. (эл. версия)

84. Bercovier H., Kafri O., Sela S. Mycobacteria possess a surprisingly small number of ribosomal RNA genes in relation to the size of their genome. – *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 14: 1136–41.
85. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. – *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16): 1471–1481. (эл. версия)
86. Boogaard J., Kibiki G., Kisanga E. et al. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. – *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – № 53(3). – P. 849–862. (эл. версия)
87. Brossier F., Veziris N., Aubry A., Jarlier V., Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. – *J. Clin. Microbiol.*, 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1683–9.
88. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. – *Lancet Infect Dis*, 2010. – № 10. – P. 621–29. (эл. версия)
89. Cynamon M.H., Klemens S.P., Sharpe C.A., Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 1189–91. (эл. версия)
90. EACS Guidelines v 6.0. October 2011.
91. Erturan Z., Uzun M. *In vitro* activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. – *Int J Antimicrob Agents*, 2005; 26: 78–80. (эл. версия)
92. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., Arentz M. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. – *Eur Respir J*, – 2011. – Vol. 38. – P. 516–528. (эл. версия)
93. Farmer P., Kim J.Y. Community-based approaches to the control of multidrug – resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS. – *Br. Med. J*, – 1998. – Vol. 317. – P. 671–674.
94. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. – *Thorax*, 2006; 61(2): 158–63. (эл. версия)
95. Fortun J., Martín-Davila P., Navas E., Perez-Eltas M.J., Cobo J., Tato M., Gomez-G. De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E. and Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. – *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005; 56: 180–185. (эл. версия)

96. Furin J.J., C.D. Mitnick, S.S. Shin et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001; 5(7):648–655. (эл. версия)
97. Gao X.F. et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. – *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2006 Oct;10(10):1080–90. (эл. версия)
98. Garcia-Tapia A, Rodriguez JC, Ruiz M, Royo G. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis*. – *Chemotherapy* 2004; 50: 211–3.
99. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, Berezina VI, Strelis AK, Yanova GV. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bulletin of the World Health Organization*. – September 2007, 85 (9). – P. 703–711. (эл. версия)
100. Ginsburg A.S., Woolwine S. C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. – *N Engl J Med.* – 2003. – № 349 (20). – P.1977–1978. (эл. версия)
101. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., Herrera C., Bonilla C., Jave O., Cabrera J.L., Martin L., Escombe A.R., Moore D.A. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. – *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Sep;15(9):1164–9. (эл. версия)
102. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. – *N Engl J Med.* Oct 20 2011;365(16):1482–1491. (эл. версия)
103. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. – *J Clin Microbiol.* – 2010. – № 48(1). – P. 229–237. (эл. версия)
104. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. – *J Clin Microbiol*, 2007; 45(8): 2635–2640. (эл. версия)
105. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for Fluoroquinolone, Amikacin-Capreomycin, and Ethambutol Resistance Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Clinical Specimens. – *J Clin Microbiol*, 2007; 47(6): 1767–1772. (эл. версия)
106. Holtz T. H. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-neg-

ative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. – *Lancet Infect Dis*, 2011 Jul;11(7):533–40. Epub 2011 Apr 20.

107. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. – *Clin. Infect. Dis.*, 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 6–14. (эл. версия)
108. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Farmer P.E., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Atwood S., Mukherjee J.S., Rich M.L., Furin J.J., Nardell E.A., Kim J.Y., Shin S.S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. – *Lancet*: 2008; 372(9647): 1403–9. (эл. версия)
109. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Shin S.S., Mishustin S.P., Andreev Y.G., Atwood S., Furin J.J., Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012; 16(5):596–603. (эл. версия)
110. Lan N.T., Iademarco M.F., Binkin N.J., Tung L.B., Quy H.T., Cj N.V. A case series: initial outcome of persons with multidrug – resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard re-treatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 575–8. (эл. версия)
111. Lawn S.D., Edwards D.J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. – *AIDS*. – 2009. – № 23. – P. 1875–1880.
112. Lawn S.D., Kranzer K., Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. – *Clinician Chest Medicine*. 2009, 30(4): 685–699. (эл. версия)
113. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infection. – *Eur. Respir. J.*, – 2010. – V. 35. – № 35. – P. 619–626. (эл. версия)
114. Leung C.C., Rieder H.L., Lange C., Yew W.W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. – *Eur Respir J.*, 2011; 37(3): 690–711.
115. Lew W., Pai M., Oxlade O. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. – *Ann Intern Med* 2008; 149(2):123–34.

116. Li J., Munsiff S.S., Tarantino T., Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. – *Int J Infect Dis*, 2010;14(4): e292–7. (эл. версия)
117. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. – *Curr. Opin. Infect. Dis*, 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 167–73.
118. Loddenkemper R., Schaberg T. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? – *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012;16(5):571. (эл. версия)
119. Meintjes G., Lawn S. D., Scano F. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. – *Lancet Infect Dis*. – 2008. – Vol. 8. – P. 516–523. (эл. версия)
120. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR TB. – *ERJ Express* 2009. (эл. версия)
121. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C. and Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. – *Eur Respir J*, 2010; 36: 475–477. (эл. версия)
122. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2008. – № 31. – P. 904–10. (эл. версия)
123. Mitchinson DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998; 2: 10–5. (эл. версия)
124. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J., Rich M.L. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. – *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 563–74. (эл. версия)
125. Neil A. Martinson et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. – *N Engl J Med*, 2011; 365:11–20. (эл. версия)
126. New Laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. – WHO, Stop TB Partnership, 2008.
127. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. – *Lancet Infect. Dis*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 153–61. (эл. версия)
128. Oxlade O., Schwartzman K., Pai M., Heymann J. et al. Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis. – *Eur Respir J*, 2010. – Vol. 36. – P. 870–877. (эл. версия)

129. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionnyy B.Y., Nemtsova T.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. – № 13. – P. 1309 – 1312. (эл. версия)
130. Reynaldo D., Jamil H. D., Bryan M., Dutra Molino L. P., Noia Maciel E. L., Charles Peloquin A. et al. Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in Pulmonary Tuberculosis. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 1180–1185. (эл. версия)
131. Roadmap for rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. Geneva, World Health Organization, 2010.
132. Rodríguez J.C., Cebrian L., Lopez M., Ruiz M., Royo G. Mutant-prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. – *J Clin Microbiol*, 2004; 53: 441–4.
133. Rodríguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. *In vitro* activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 20: 464–7.
134. Rodríguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Antimicrob Agents*, 2003; 21: 354–6. (эл. версия)
135. Samandari T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Lancet*, 2011. 7;377(9777):1588–98. Epub 2011 Apr 12. (эл. версия)
136. Samuel, A., Shelburne I/, Richard J. The immune reconstitution inflammatory syndrome. – *AIDS Reviews*, 2003. – № 5. – P. 67–79.
137. Shah M., Variava E., Holmes C.B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting. – *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145–151. (эл. версия)
138. Sotgiu G. Diagnosis and treatment of latent tubercular infections. – *G Ital Med Lav Ergon*, 2010 ;32(3):264–8.
139. Stone S. F., Price P., Keane N.M. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. – *HIV Med.* – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 21–27. (эл. версия)
140. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? – *A Systematic Review*, 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55–e61. (эл. версия)

141. Szakacs T.A. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. – BMC Infect Dis, 2006. – 13;6:97. (эл. версия)
142. Tato M., de la Pedrosa Gomez-G E., Canton R., Gomez-Garcia I., Fortun J., Martin-Davila P., Baquero F., Gomez-Mampaso E. *In vitro* activity of linezolid against Mycobacterium tuberculosis complex, including multidrug-resistant Mycobacterium bovis isolates. Int J Antimicrob Agents, 2006; 28: 75–78. (эл. версия)
143. TB ALLIANCE – www.tballiance.org
144. Tomioka H. Current Status of Some Antituberculosis Drugs and the Development of new Antituberculous Agents with Special Reference to their *In vitro* and *In Vivo* Antimicrobial Activities. – Current Pharmaceutical Design 2006; 12: 4047–4070. (эл. версия)
145. Torok M.E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. – Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(11):1374–1383. (эл. версия)
146. Van Rie A., Westreich D., Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011. – № 56(4). – P.349–355. (эл. версия)
147. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp. (эл. версия)
148. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – WHO 2011, p.6–7, 39 pp. (эл. версия)
149. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)
150. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF system. Policy statement. WHO/HTM/TB/2011.4. (эл. версия)
151. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. – Geneva, Switzerland: WHO, 2011. (эл. версия)
152. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. – Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)

153. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO. 2011, 33 pp. (эл. версия)
154. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. – Geneva, WHO, 2007. (эл. версия)
155. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 WHO global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. (эл. версия)
156. WHO. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. – WHO, 2008. – 20 pp. (эл. версия)
157. WHO. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. – World Health organization, 2011. – 101 pp. (эл. версия)
158. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3. (эл. версия)
159. Yoon Y. S., Lee H. J., Yoon H. I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; 9(11):1215–1219. (эл. версия)
160. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)
161. Zhang, Y., Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. – 13(11):1320–1330. (эл. версия)
162. Zurenko G.E., Yagi B.H., Schaadt R.D. et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. – *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 839–45. (эл. версия)
163. Samuel, A., Shelburne I/, Richard J. The immune reconstitution inflammatory syndrome. – *AIDS Reviews* – 2003. – № 5. – P. 67–79.
164. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting /. – *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145–151.
165. Sotgiu G. Diagnosis and treatment of latent tubercular infections *G Ital Med Lav Ergon*. 2010 Jul-Sep; 32(3):264–8.
166. Stone S.F., Price P., Keane N.M. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune re-

- storage disease after HAART. – HIV Med. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 21–27.
167. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis?. – A Systematic Review. – 2009. – Vol. 4, issue. 5. –P. e55–e61.
168. Szakacs T.A. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa BMC. – Infect Dis., 2006 Jun 13;6:97.
169. Taraz Samandari et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – Lancet. 2011 May 7;377(9777):1588–98. Epub 2011 Apr 12.
170. Tato M., E. de la Pedrosa Gomez-G., Canton R., Gomez-Garc a I., Fortun J., Mart n-Davila P., Baquero F., Gomez-Mampaso E. *In vitro* activity of linezolid against Mycobacterium tuberculosis complex, including multidrug-resistant Mycobacterium bovis isolates. – Int J Antimicrob Agents – 2006; 28: 75–78.
171. TB ALLIANCE – [www.tballiance.org](http://www.tballiance.org)
172. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. – World Health organization, 2011. (эл. версия)
173. Torok M.E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. – Clinical Infectious Diseases. – 2011, 52(11):1374–1383.
174. Van Rie A., Westreich D., Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011. – № 56(4). – P.349–355.
175. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. – WHO, 2010. – 150 pp.
176. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. – Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
177. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011/WHO/HTM/TB/2011.3.
178. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. – Geneva, World Health Organization, 2008. (эл. версия)

179. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. – WHO/HTM/ТВ/2009.426. (эл. версия)
180. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. – Geneva, World Health Organization, 2010. (эл. версия)
181. Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H.I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. – *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2005; 9(11):1215–1219. (эл. версия)
182. Zayre Erturan, Meltem Uzun. *In vitro* activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. – *Int J Antimicrob Agents* – 2005; 26: 78–80.
183. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. – *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2003. – № 7(1). – P. 6–21. (эл. версия)
184. Zhang, Y.; Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. – *Int J Tuberc Lung Dis.* – 13(11):1320–1330.
185. Zurenko G.E., Yagi B.H., Schaadt R.D. et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. – *Antimicrob Agents Chemother* – 1996; 40: 839–45.

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**  
**для определения уровня знаний**  
**слушателей ТУ и проведения экзамена**  
**цикла тематического усовершенствования**  
**врачей**

**«Диагностика и лечение туберкулеза**  
**с множественной лекарственной**  
**устойчивостью возбудителя»**

Тест состоит из трех блоков различного уровня сложности:

Блок А – задания закрытой формы. Необходимо выбрать один или несколько правильных вариантов ответов, которые отмечаются в трафарете крестиком.

Блок В – задание на установление соответствия. Выбранные варианты вносятся в трафарет.

Блок С – ситуационные задачи. Правильные варианты вносятся в трафарет.

### **Система оценки результатов тестирования**

За каждое правильно решенное задание в блоке А дается один балл (максимальное число баллов при верном решении тестовых заданий – 25 баллов), в блоке В за каждое тестовое задание – 5 баллов (максимальное число баллов при верном решении всех тестовых заданий – 30), а в блоке С – 15 баллов (максимальное число баллов – 45). Неправильный ответ в каждом из блоков – минус 1 балл и ноль баллов – в случае отсутствия принятия какого-либо решения. Суммирование всех баллов, полученных испытуемым, соответствует тестовому баллу испытуемого.

В случае успешного выполнения всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Расчет итоговой оценки по 5-балльной шкале с учетом суммы баллов:

- 71–80 – удовлетворительно;
- 81–90 – хорошо;
- 91–95 – отлично;
- 96–100 – превосходно.

Блок А экзаменационного теста может быть использован для контроля исходного уровня знаний слушателей. В этом случае за каждое правильно решенное тестовое задание дается 4 балла. В сумме при успешном выполнении всех предложенных тестовых заданий испытуемый набирает 100 баллов. Сравнение итогов тестирования по блоку А позволяет рассчитать прирост доли правильно решенных тестовых заданий после прохождения ТУ.

## Блок А

Выберите один или несколько правильных вариантов ответа

1. Широкая лекарственная устойчивость микобактерий — это:
  - А) устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину
  - Б) устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам
  - В) устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам и двум резервным
  - Г) устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин)
  - Д) устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и тиамидам
2. К функциям лаборатории третьего уровня (центральных региональных референс-лабораторий) относятся:
  - А) посев осадка диагностического материала на стандартные среды, инкубация, еженедельный просмотр посевов и оценка результатов посевов
  - Б) приготовление и окраска мазков из осадка для выявления КУМ (или из нативной мокроты с окраской по методу Циля-Нильсена), микроскопия мазков и оценка результатов
  - В) предварительная идентификация выделенных штаммов как относящихся к комплексу микобактерий туберкулеза
  - Г) видовая идентификация туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий
  - Д) определение лекарственной чувствительности культур к основным и резервным противотуберкулезным препаратам
3. Какой(ие) противотуберкулезный(е) препарат(ы) обладает(ют) бактерицидным действием в отношении *M. tuberculosis*:
  - А) рифампицин
  - Б) протионамид
  - В) офлоксацин
  - Г) канамицин
  - Д) циклосерин
4. Какой (ие) противотуберкулезный (е) препарат (ы) воздействует (ют) на внутриклеточно расположенные *M. tuberculosis*:
  - А) рифампицин
  - Б) пиперазид

- В) офлоксацин
- Г) канамицин
- Д) циклосерин

5. Какие противотуберкулезные препараты относятся к препаратам резерва:

- А) рифабутин
- Б) протионамид
- В) офлоксацин
- Г) канамицин
- Д) капреомицин

6. Какова правильная последовательность купирования побочных реакций:

- А) отмена препарата, медикаментозная коррекция
- Б) снижение дозы, замена препарата на аналог или отмена препарата
- В) медикаментозная коррекция, отмена препарата
- Г) медикаментозная коррекция, замена препарата на аналог или снижение дозы, отмена препарата
- Д) снижение дозы, медикаментозная коррекция

7. Какие лабораторные исследования и как часто необходимо назначать больному МЛУ-туберкулезом для мониторинга побочных реакций во время интенсивной фазы химиотерапии при отсутствии сопутствующей патологии:

- А) сахар крови ежемесячно
- Б) креатинин ежемесячно
- В) электролиты крови ежемесячно
- Г) ТТГ ежемесячно
- Д) АЛТ, АСТ, билирубин еженедельно

8. Выберите методы проведения ТЛЧ:

- А) абсолютных концентраций
- Б) коэффициента резистентности
- В) ИФА
- Г) ТБ-Биочип
- Д) ВАСТЕС MGIT 960

9. Выберите виды хирургического лечения, используемые во фтизиатрии:

- А) резекция лёгких
  - Б) экстраплевральный пневмолиз, кавернотомия, каверномиопластика
  - В) экстраплевральная пломбировка
  - Г) торакастомия
  - Д) плеврэктомия с декортикацией лёгкого
10. Противопоказаниями к хирургическому лечению туберкулеза являются:
- А) двусторонний поликаверноз
  - Б) дыхательная недостаточность
  - В) ИБС в стадии декомпенсации
  - Г) сахарный диабет
  - Д) почечная недостаточность
11. Искусственный пневмоторакс показан при следующих клинических формах:
- А) инфильтративный туберкулез
  - Б) казеозная пневмония;
  - В) кавернозный туберкулез
  - Г) диссеминированный туберкулез
  - Д) цирротический туберкулез
12. Искусственный пневмоперитонеум противопоказан при:
- А) кавернах размерами более 6 см
  - Б) «блокированных» кавернах
  - В) милиарном туберкулезе
  - Г) дыхательной недостаточности 2–3 степени
  - Д) амилоидозе внутренних органов
13. Возможные осложнения пневмоперитонеума:
- А) пневмоплеврит
  - Б) травматический пневмоторакс
  - В) газовая эмболия
  - Г) подкожная эмфизема
  - Д) ателектаз
14. Кто может контролировать прием противотуберкулезных препаратов больным:
- А) фельдшер ФАПа
  - Б) медицинская сестра поликлиники общей лечебной сети

- В) медицинская сестра противотуберкулезного учреждения
- Г) доброволец – член семьи больного
- Д) сотрудник Красного Креста

15. Эффективность химиотерапии и приверженность больного к лечению повышаются при:

- А) интермиттирующем лечении
- Б) оплате проезда больного к месту лечения
- В) при использовании социальной поддержки
- Г) при своевременном предупреждении и купировании побочных реакций
- Д) при доставке препаратов на дом больному

16. Регистрационная группа больного туберкулезом, у которого вновь появились признаки активного туберкулеза и было выявлено наличие МЛУ МБТ после эффективного курса химиотерапии по 1 режиму:

- А) впервые выявленный
- Б) рецидив
- В) после прерывания курса химиотерапии
- Г) после неэффективного курса химиотерапии по 1/3 режиму
- Д) прочие

17. Исход химиотерапии у больного МЛУ-туберкулезом, получившего все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, у которого к концу курса зарегистрировано три отрицательных результата посева мокроты за последние 12 месяцев фазы продолжения и впоследствии выбывшего за пределы РФ:

- А) эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом
- Б) эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически
- В) неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом и данными клинико-рентгенологического обследования
- Г) прерванный курс химиотерапии
- Д) выбывший

18. Компоненты цикла лекарственного менеджмента:

- А) определение потребности
- Б) финансирование
- В) закупка
- Г) распределение

Д) использование

19. Уровни мер инфекционного контроля:

- А) программные (управленческие)
- Б) административные
- В) инженерно-технические
- Г) санитарно-эпидемические
- Д) индивидуальные

20. Факторы, способствующие распространению туберкулезной инфекции:

- А) тесный, длительный контакт с больным-бактериовыделителем
- Б) несвоевременная постановка диагноза
- В) несвоевременное начало лечения
- Г) несоблюдение больным гигиены кашля
- Д) контакт с больным МЛУ-туберкулезом

21. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы возникает:

- А) у больных ВИЧ-инфекцией в первые три месяца после начала противотуберкулезной терапии
- Б) у больных ВИЧ-инфекцией через 6–12 месяцев после начала АРВТ
- В) у ВИЧ-негативных больных ТБ на фоне успешной противотуберкулезной терапии
- Г) у больных ВИЧ-инфекцией на фоне успешного лечения вторичных заболеваний
- Д) у больных ВИЧ-инфекцией в первые три месяца после начала АРВТ

22. Туберкулезный сепсис чаще возникает:

- А) у больных туберкулезом из МЛУ-очага
- Б) у больных ВИЧ-инфекцией при количестве  $CD4^+$  лимфоцитов более 350 клеток/мкл
- В) у больных аутоиммунными заболеваниями
- Г) у больных ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците (при  $CD4$  менее 50 клеток/мкл)
- Д) у больных сахарным диабетом

23. Больному сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ) с исходным количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов 39 клеток/мкл Вы назначите АРВТ:
- А) одновременно с противотуберкулезной терапией
  - Б) в первые две недели после назначения противотуберкулезной терапии (после адаптации к противотуберкулезным препаратам)
  - В) в течение первых двух месяцев интенсивной фазы противотуберкулезной терапии
  - Г) в фазе продолжения химиотерапии туберкулеза
  - Д) после основного курса лечения
24. Больному сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ) с исходным количеством CD4<sup>+</sup> лимфоцитов 178 клеток/мкл Вы назначите АРВТ:
- А) одновременно с противотуберкулезной терапией
  - Б) в первые две недели после назначения противотуберкулезной терапии (после адаптации к противотуберкулезным препаратам)
  - В) в течение первых двух месяцев интенсивной фазы противотуберкулезной терапии
  - Г) в фазе продолжения химиотерапии туберкулеза
  - Д) после основного курса лечения
25. Минимальная длительность основного курса лечения больного ВИЧ-инфекцией с туберкулезным менингоэнцефалитом и лекарственной чувствительностью МБТ должна быть:
- А) 6 месяцев
  - Б) 9 месяцев
  - В) 12 месяцев
  - Г) 18 месяцев
  - Д) 24 месяца

## Блок В

### Задания на установление соответствия

1. Установите соответствие режима химиотерапии в интенсивной фазе спектру лекарственной устойчивости МБТ больного туберкулезом

Лекарственная устойчивость МБТ	Режим химиотерапии в ИФЛ
1. Лекарственная чувствительность	А. 2–3Н RZ E
2. Данные ТЛЧ не известны	Б. 6 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx]
3. Устойчивость к H (E, S)	В. 6–12 Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E] [Amx Imp Clr H]
4. МЛУ	Г. 2–3 Km /Am R Z Fq [E]
5. ШЛУ	

2. Установите соответствие режима химиотерапии в фазе продолжения лечения спектру лекарственной устойчивости МБТ больного туберкулезом

Лекарственная устойчивость МБТ	Режим химиотерапии в ФПЛ
1. Лекарственная чувствительность	А. 6–9 R Z Fq[E]
2. Данные ТЛЧ не известны	Б. 4HRE
3. Устойчивость к H (E,S)	В. 4HR
4. МЛУ	Г. 12–18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [E][Lzd Amx Imp Clr H]
5. ШЛУ	Д. 12–18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]

3. Установите соответствие режима химиотерапии результатам различных молекулярно-генетических исследований

Метод определения чувствительности МБТ	Выявленные мутации в генах	Режим химиотерапии
1. GeneXpert	А. Не выявлены мутации в генах <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i> , <i>rpoB</i> , <i>gyrA</i>	I. 2–3Н RZ E/4HR
2. ТБ-Биочип	Б. Мутации в <i>rpoB</i> + <i>inhA</i> и/или <i>katG</i> + <i>gyrA</i> + <i>embB</i> + <i>rrs</i>	II. 6 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ Km/Am] [E] [Mfx]/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
3. GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl	В. Выявлены мутации в гене <i>rpoB</i>	III. 2–3 Km /Am R Z Fq [E]/ 6–9 R Z Fq[E]
	Г. Выявлены мутации в гене <i>katG</i> и/или <i>inhA</i> и <i>ahpC</i> , не выявлены мутации в гене <i>rpoB</i> и в гене <i>gyrA</i>	IV. 6–12 Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E ] [Amx Imp Clr H] / 12–18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [E][ Lzd Amx Imp Clr H ]

4. Установите соответствие между нежелательным явлением, препаратом(ами), которые могли стать их причиной и стратегией ведения больного с возникшим нежелательным явлением

Нежелательное явление	Наиболее вероятный препарат	Стратегия ведения
1. Снижение слуха	A. PAS, Eto/Pto, H, E, Z	I. Отменить препарат, назначить консультацию офтальмолога, при подтверждении диагноза препарат исключить
2. Тошнота и рвота	Б. E	II. Провести аудиографию, назначить бета-серк, снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю)
3. Неврит зрительного нерва	B. Z, Fq	III. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, назначить церукал
4. Артралгия	Г. S, Km, Am, Cm, Clr	IV. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, снизить дозу соответствующего препарата

5. Установите соответствие между степенью иммуносупрессии и показаниями к началу АРВТ согласно Российским рекомендациям общества инфекционистов

Степень иммуносупрессии у больного сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ	Показания и сроки назначения АРВТ
1. CD4 <sup>+</sup> лимфоциты – 640 клеток/мкл	A. В первые 2 недели после начала ПТТ
2. CD4 <sup>+</sup> лимфоциты – 310 клеток/мкл	Б. В период интенсивной фазы ПТТ
3. CD4 <sup>+</sup> лимфоциты – 192 клеток/мкл	В. АРВТ в настоящее время не показана
4. CD4 <sup>+</sup> лимфоциты – 78 клеток/мкл	
5. CD4 <sup>+</sup> лимфоциты – 16 клеток/мкл	

6. Установите соответствие между назначением антиретровирусных препаратов и рифампицина/рифабутина (пациент с лекарственной чувствительностью МБТ, вес – 64 кг)

Антиретровирусный препарат	Препарат группы рифампицинов
1. Препарат из группы ингибиторов протеазы ВИЧ	A. Рифабутин – 0,3
2. Эфавиренз: 600 мг	Б. Рифампицин – 0,6
3. Эфавиренз: 800 мг	В. Рифбутин – 0,15
4. Ралтегравир: 800 мг x 2 раза в день	
5. Ралтегравир: 400 мг x 2 раза в день	

## Блок С

### Ситуационные задачи

#### Клиническая задача № 1

Пациент с инфильтративным туберкулезом верхней доли правого легкого, МБТ(+). Лечился в течение 3 месяцев по 1 режиму химиотерапии – H, R, Z, E. Бактериовыделение уменьшилось, но сохранялось. Больного перевели на 2Б режим – H, R, Z, E, Ofx, Pto. Через 2 месяца процесс прогрессировал, МБТ(++). Анализ результатов ТЛЧ по методу абсолютных концентраций на момент начала химиотерапии по 2Б режиму показал, что туберкулезная инфекция устойчива к H-R-S, но чувствительна ко всем другим лекарственным препаратам, включая E-Km-Cm-Ofx; устойчивость к Z неизвестна.

1. Какой вид лекарственной устойчивости МБТ выявлен у больного?
  - А) монорезистентность
  - Б) полирезистентность
  - В) МЛУ
  - Г) ШЛУ
  - Д) предШЛУ
2. Как пациент должен быть зарегистрирован на момент выявления устойчивости к H-R-S?
  - А) впервые выявленный МЛУ МБТ ТБ
  - Б) рецидив туберкулеза с МЛУ ТБ
  - В) МЛУ ТБ после неэффективного курса химиотерапии по 1/3 режиму
  - Г) МЛУ ТБ после неэффективного курса химиотерапии по 2А/2Б режиму
  - Д) прочие
3. Какие препараты должны быть включены в режим лечения больного обязательно?
  - А) канамицин или капреомицин
  - Б) левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин 0,4
  - В) левофлоксацин 0,75
  - Г) этамбутол
  - Д) циклосерин

4. Активность каких препаратов у данного больного сомнительна?
- А) канамицин
  - Б) офлоксацин
  - В) пипразинамид
  - Г) этамбутол
  - Д) циклосерин
5. Длительность химиотерапии для данного больного:
- А) не менее 24 месяцев
  - Б) 18–24 месяца
  - В) зависит от времени абациллирования культуральным методом
  - Г) в ИФЛ – 6 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах
  - Д) в ИФЛ – 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц

**Клиническая задача № 2**

У больного ВИЧ-инфекцией (вес – 71 кг) впервые выявлен туберкулез множественных локализаций с поражением ВГЛУ, легких и периферических лимфатических узлов шеи. Исходное количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов – 158 клеток/мкл, ВН – 358 000 копий/мл. АРВТ ранее не получал. Проведена расширенная биопсия лимфатического узла шеи. МБТ(+) из содержимого лимфатического узла. В мокроте методом простой микроскопии КУМ не найдены, методом GeneXpert МТВ/RIF обнаружены ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, чувствительных к рифампицину. Назначено лечение по 1 режиму. Анализ результатов ТЛЧ по посеву из лимфатического узла показал, что туберкулезная инфекция устойчива к H,S,E, но чувствительна ко всем другим лекарственным препаратам.

1. Какой вид лекарственной устойчивости МБТ выявлен у больного?
- А) монорезистентность
  - Б) полирезистентность
  - В) МЛУ
  - Г) ШЛУ
  - Д) предШЛУ
2. Какие препараты должны быть включены в режим лечения больного после получения ТЛЧ для замены изониазида и этамбутола?
- А) фторхинолон и циклосерин

- Б) фторхинолон и протионамид
  - В) аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептида (капреомицин) и протионамид
  - Г) фторхинолон и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептида (капреомицин)
  - Д) циклосерин, фторхинолон и ПАСК.
3. Когда целесообразно присоединить АРВТ?
- А) в первые две недели АРВТ
  - Б) в первые два месяца противотуберкулезной терапии
  - В) в фазе продолжения противотуберкулезной терапии
  - Г) после основного курса лечения
  - Д) АРВТ не показана
4. Назначена схема АРВТ: зидовудин + ламивудин + эфаверенз 600 мг в сутки. В схеме противотуберкулезной терапии получает рифампицин – 600 мг в сутки. Ваши действия:
- А) оставить рифампицин без коррекции
  - Б) заменить рифампицин на рифабутин в дозе 300 мг в сутки
  - В) заменить рифампицин на рифабутин в дозе 150 мг в сутки
  - Г) заменить рифампицин на препарат другой группы
  - Д) оставить рифампицин без коррекции и увеличить дозу эфавиренза до 800 мг в сутки.
5. Длительность химиотерапии для данного больного:
- А) не менее 24 месяцев
  - Б) 18–24 месяца
  - В) не менее 12 месяцев
  - Г) не менее 9 месяцев
  - Д) не менее 6 месяцев

### Клиническая задача № 3

Больному с множественными туберкулемами в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+), в ПТД по месту жительства назначили 1 режим химиотерапии. Через 1,5 месяца лечения пациент самостоятельно ушел из лечебного учреждения. В связи с ухудшением состояния через 2 месяца вновь обратился в ПТД, где был назначен 2Б режим химиотерапии – H, R, Z, E, Km, Ofx, Pto, к лечению относился негативно, постоянно прерывал курс химиотерапии, обследовался несвоевременно. На фоне лечения бактериовыделение сохранялось. Анализ результатов ТЛЧ методом абсолютных кон-

центраций (из образца мокроты, взятой через 2 месяца от начала лечения по 2Б режиму) показал, что МБТ устойчива к H-R-Z-E-S-Km-Ofx, но чувствительна к Cm. Пациент страдает сахарным диабетом 1 типа в течение 4 лет.

1. Какой вид лекарственной устойчивости МБТ выявлен у больного?
  - А) монорезистентность
  - Б) полирезистентность
  - В) МЛУ
  - Г) ШЛУ
  - Д) предШЛУ
2. Назначение какого противотуберкулезного препарата, снижающего секрецию инсулина, нежелательно при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза?
  - А) капреомицин
  - Б) левофлоксацин
  - В) ПАСК
  - Г) цкloserин
  - Д) протионамид
3. Какие препараты должны быть включены в режим лечения больного обязательно?
  - А) капреомицин
  - Б) левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин 0,4
  - В) ПАСК
  - Г) циклосерин
  - Д) левофлоксацин 0,75
4. Какие компоненты лабораторного мониторинга побочных реакций и с какой частотой должны быть назначены данному больному?
  - А) ТТГ еженедельно в первый месяц химиотерапии, затем ежемесячно
  - Б) сахар крови еженедельно в первый месяц химиотерапии, затем ежемесячно
  - В) калий крови еженедельно в первый месяц химиотерапии, затем ежемесячно
  - Г) АЛТ, АСТ, билирубин еженедельно в первый месяц химиотерапии, затем ежемесячно

- Д) креатинин крови еженедельно в первый месяц химиотерапии, затем ежемесячно
5. Длительность химиотерапии для данного больного:
- А) не менее 24 месяцев
  - Б) 18–24 месяца
  - В) зависит от времени абациллирования культуральным методом
  - Г) в ИФЛ – 6 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах
  - Д) в ИФЛ – 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц

**Бланк ответов на экзаменационный тест  
к циклу тематического усовершенствования  
«Диагностика и лечение туберкулеза с множественной  
лекарственной устойчивостью возбудителя»**

Слушатель \_\_\_\_\_

**Блок А** (необходимо выбрать один или несколько правильных вариантов ответов, которые отмечаются в трафарете крестиком)

№ тестового задания	Варианты ответов				
	А	Б	В	Г	Д
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.					

Тестовые задания

**Блок В** (необходимо выбрать один или несколько правильных ответов, которые следует вписать в трафарет)

№ тестового задания	Варианты ответов
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

**Блок С** (необходимо выбрать один или несколько правильных ответов, которые следует вписать в трафарет)

Клиническая задача	Тестовое задание	Варианты ответов				
		а	б	в	г	д
1	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
2	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
3	1					
	2					
	3					
	4					
	5					

## Ответы на экзаменационный тест

### Блок А

№ тестового задания	Варианты ответов				
	А	Б	В	Г	Д
1.				X	
2.	X	X	X		X
3.	X		X	X	
4.	X	X			
5.		X	X	X	X
6.				X	
7.		X	X		
8.	X	X		X	X
9.	X	X	X	X	X
10.	X	X	X		X
11.	X		X		
12.		X	X	X	X
13.	X		X	X	
14.	X	X	X		X
15.		X	X	X	X
16.		X			
17.		X			
18.	X	X	X	X	X
19.	X	X	X		X
20.	X	X	X	X	
21.					X
22.				X	
23.		X			
24.			X		
25.			X		

**Блок В**

№ тестового задания	Варианты ответов
1.	1 – А, 2 – А, 3 – Г, 4 – Б, 5 – В
2.	1 – В, 2 – Б, 3 – А, 4 – Д, 5 – Г
3.	1 – В – II, 2 – А – I, 2 – Г – III, 3 – Б – IV
4.	1 – Г – II, 2 – А – III, 3 – Б – I, 4 – В – IV
5.	1 – В, 2 – Б, 3 – Б, 4 – А, 5 – А
6.	1 – В, 2 – А, 3 – Б, 4 – Б, 5 – А

**Блок С**

Клиническая задача	Тестовое задание	Варианты ответов				
		а	б	в	г	д
1	1			Х		
	2				Х	
	3	Х	Х			Х
	4		Х	Х	Х	
	5		Х	Х		Х
2	1		Х			
	2				Х	
	3		Х			
	4		Х			
	5			Х		
3	1				Х	
	2					Х
	3	Х	Х	Х	Х	
	4			Х		Х
	5	Х		Х	Х	

**Методические материалы  
к проведению цикла тематического  
усовершенствования врачей**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

*Для врачей-фтизиатров, пульмонологов, инфекционистов,  
организаторов здравоохранения, врачей, проходящих первичную  
специализацию (интернатуру), клиническую ординатуру по  
специальности «Фтизиатрия»; профессорско-преподавательского  
состава учебных учреждений до- и последипломного обучения*

Компьютерная верстка выполнена издательством «Р.Валент»

Подписано в печать 04.12.2012. Формат 60х90 1/16. Печать офсетная.  
Бумага офсетная. Объём 41 у.п.л. Допечатка тиража 200 экз. Заказ №

ООО «Р.Валент». [www.rvalent.ru](http://www.rvalent.ru).  
Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография № 1»,  
428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 15.



ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза" РАМН  
г. Москва, Яузская аллея, д.2  
[www.cniitramn.ru](http://www.cniitramn.ru)