



ТАШПУЛАТОВА Ф.К.
САДЫКОВ А.С.

ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫЙ
ТУБЕРКУЛЕЗ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ТАШПУЛАТОВА ФАТИМА КУДРАТОВНА
САДЫКОВ АБДУВАХИД САДЫКОВИЧ**

**ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫЙ
ТУБЕРКУЛЕЗ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

*Рекомендовано Министерством Высшего и Среднего
специального образования Республики Узбекистана
в качестве учебного пособия*



**Ташкент
«TURON IQBOL»
2015**

УУК: 12.258
КБК: 15.0(BG-5)
Л-54

Лекарственно устойчивый туберкулез: клиника, диагностика и особенности лечения. Учебном пособии / Министерство высшего и среднего специального образования РУз. Т.: «TURON IQBOL», 2015. 108 с.

Учебное пособие предназначено для магистров и клинических ординаторов, обучающихся по специальности 5А 510107-«Фтизиатрия» Область знаний - здравоохранение - 500000.

В учебном пособии представлены современные представления о лекарственно устойчивом туберкулезе, приведены классификация, механизмы развития устойчивости, факторы риска формирования устойчивости МБТ к химиопрепаратам, особенности клинического течения, лечения. С позиции современных международных стандартов диагностики и лечения подробно описаны принципы диагностики и лечения лекарственно устойчивого туберкулеза. Приведены результаты международного опыта диагностики и лечения больных с устойчивостью МБТ к химиопрепаратам.

Данное учебное пособие рекомендовано Министерством высшего и среднего специального образования Республики Узбекистана приказом от регистрационный номер № 220-117.

УЎК: 12.258
КБК: 15.0(BG-5)

ISBN 978-9943-14-357-9

© «TURON IQBOL», 2015
© Ташпулатова Ф.К., Садыков А.С., 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ** - вирус иммунодефицита человека
ВКК - врачебно-консультативная комиссия
ВЛТБ - внелегочный туберкулез
ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
ИК - инфекционный контроль
ИП - искусственный пневмоторакс
КУБ - кислотоустойчивые бациллы
ЛЧ ТБ - лекарственно-чувствительный туберкулез
МБТ - микобактерии туберкулеза
МЛУ ТБ - множественный лекарственно-устойчивый туберкулез
НКЛ - непосредственно-контролируемое лечение
НЛР - нежелательная лекарственная реакция
ПАСК - парааминосалициловая кислота
ПТД - Противотуберкулезный диспансер
ПТП - противотуберкулезные препараты
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ - туберкулез
ТБ/ВИЧ - сочетанная патология, туберкулез у ВИЧ-инфицированного
ТЛЧ - тест на лекарственную чувствительность
ЦВКК - Центральная врачебная консультативная комиссия
ШЛУ ТБ - Широкая лекарственная устойчивость
DOTS - Национальная программа по туберкулезу
INH - изониазид
MDR - Множественная лекарственная устойчивость
MGIT - Mycobacteria Growth Indicator Tube
PZA - пиразинамид
RMP - рифампицин
XDR - Суперрезистентность

ВВЕДЕНИЕ

Одним из глобальных проблем современной фтизиатрии является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) к химиопрепаратам. По данным последнего исследования ВОЗ в 2011 году в мире было зарегистрировано 630 тысяч случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. В Республике Узбекистан в 2010-2011 годы проводилось общенациональное выборочное исследование ЛУ МБТ (Тилляшайхов М.Н., 2012). Установлено, что среди новых случаев ЛУ составляет 43%, среди повторных больных – 80 %. МЛУ туберкулез среди новых случаев составил 23 %, а среди повторных - 62%.

Распространение ЛУ туберкулеза представляет значительную угрозу всему человечеству и является глобальной проблемой современности. Своевременная диагностика, лечение больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза представляет собою одну из важных задач фтизиатрии. Обучение будущих специалистов - магистров, клинических ординаторов современным международным стандартам диагностики, лечения, введения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза является одним из приоритетной задачей программы подготовки фтизиатров.

I ГЛАВА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ ПО ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОМУ ТУБЕРКУЛЕЗУ

Определение и виды лекарственной устойчивости. Деление МБТ на чувствительные и устойчивые производится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями. Критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, ингибирующая рост МБТ в стандартных условиях (МИК). Устойчивыми считаются МБТ, которые сохраняют способность к росту при определенных концентрациях противотуберкулезных препаратов в питательной среде. Бактериологически популяция МБТ считается устойчивой (резистентной), если 1 или более процент бактерий устойчивы к определенной концентрации противотуберкулезного препарата.

К лекарственно устойчивому (или резистентному) туберкулезу относятся случаи туберкулеза (преимущественно легочного) с выделением бактерий, устойчивых к одному или более противотуберкулезным препаратам.

В соответствии с критериями ВОЗ выделяют: **монорезистентность** или лекарственную устойчивость, установленную к одному препарату и **полirezистентность** или туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), к которым относят случаи резистентности к любым трем и более противотуберкулезным препаратам, либо к двум и более препаратам, если этими препаратами являются изониазид и рифампицин.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB – англ., МЛУ-ТБ – рус.) – это форма туберкулеза, которая возникает как результат ненадлежащего лечения туберкулеза и/или неудовлетворительного инфекционного контроля, осуществляемого в отношении инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем, в

медицинских учреждениях и местах компактного пребывания людей (ВОЗ,2011).

В 2006 г. эксперты ВОЗ обратили внимание на проблему роста лекарственной устойчивости к основным и резервным проти-вотуберкулезным препаратам и выделили обширную лекарственную устойчивость (*extensively drug-resistance – XDR*), определяемую как резистентность МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (ВОЗ,2011). Тем самым фторхинолоны фактически были приравнены к таким основным противотуберкулезным препаратам, как изониазид и рифампицин (Мишин В.Ю.,2005). Кроме того, отдельную группу составляют больные, выделяющие МБТ, устойчивые ко всем (основного и резервного ряда) ПТП. Такая устойчивость МБТ получила определение *extremely drug-resistance (XXDR)* или тотальная лекарственная устойчивость. При эпидемиологических и клинических исследованиях лекарственной устойчивости необходимо знать весь спектр чувствительности МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, а не выборочно только к самым эффективным, что крайне важно для изучения региональной лекарственной устойчивости и определения стандартных и индивидуализированных режимов химиотерапии.

Наряду с этим существует первичная (экзогенная) лекарственная устойчивость МБТ как устойчивость, определяемая у пациентов, не принимавших противотуберкулезные препараты. В данном случае подразумевают, что больной заразился резистентным штаммом МБТ.

Первичную экзогенную лекарственную устойчивость характеризует состояние микобактериальной популяции, циркулирующей в конкретном регионе, и ее показатели важны для оценки степени напряженности эпидемической ситуации и выработки стандартных режимов химиотерапии.

Уровень первичной региональной устойчивости МБТ, в том числе первичной региональной МЛУ МБТ, должен быть единственным критерием определения стандартного (эмпирического) режима химиотерапии для лечения всех впервые выявленных больных туберкулезом в данном

регионе. Вторичная (приобретенная или эндогенная) лекарственная устойчивость — устойчивость МБТ, возникающая в процессе химиотерапии. Приобретенную лекарственную устойчивость следует рассматривать у тех больных, которые имели в начале лечения чувствительные МБТ, с развитием резистентности через 3–6 мес. Вторичная лекарственная устойчивость служит объективным клиническим критерием неэффективно проводимой химиотерапии. В то же время пациенты, выделяющие штаммы МБТ с устойчивостью — основной источник заражения здорового населения.

Чем больше таких больных, тем более распространен лекарственно-устойчивый туберкулез в контингентах противотуберкулезных диспансеров.

Микробиологические исследования свидетельствуют также о так называемой скрытой лекарственной устойчивости МБТ, когда в кавернах более чем у половины больных деструктивными формами туберкулеза легких МБТ устойчивы к большему числу противотуберкулезных препаратов, чем при исследовании мокроты.

МЛУ туберкулез является не природным явлением, а ятрогенным заболеванием, вызванным воздействием неадекватной терапии (ВОЗ., 2009). У большинства больных туберкулезом МЛУ формируется в результате неудачи лечения на разных этапах лечения и диспансерного наблюдения.

Лечение МЛУ-ТБ может продолжаться до 2-х лет с использованием гораздо более токсичных и в 100 раз более дорогих препаратов. В США затраты на лечение одного больного с «обычной» формой туберкулеза составляют около 2000 долларов и возрастают более чем в сто раз — до 250000 долларов — на одного больного с лекарственно устойчивой формой (ВОЗ, 2013).

Основываясь на данных исследования о распространенности МЛУ-ТБ, проведенного в 81 стране мира в 2002-2006 гг., Всемирная организация здравоохранения считает, что ежегодно в мире 490 тысяч человек заболевают устойчивой формой туберкулеза, а 110 тысяч — умирают от этой формы заболевания.

В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения назвала 10 стран регионов, в которых от 6 до 22 процентов вновь выявленных случаев заболевания составляет МЛУ-ТБ (По данным ВОЗ 2013 года: Азербайджан, Баку - 22,3%; Молдова - 19,4%; Украина, Донецк - 16%; Россия, Томск - 15%; Узбекистан, Ташкент - 14,8%; Эстония - 13,3%; Россия, Мари Эл - 12,5%; Латвия - 10,8%; Литва - 9,8%; Армения - 9,4%; Россия, Орел - 8,8%; Китай, Внутренняя Монголия - 7,3%; Китай, Heilongjiang - 7,2%; Грузия - 6,8%).

Если же лечение МЛУ-ТБ также было неверным или непоследовательным, устойчивость микобактерии туберкулеза может перейти на следующую ступень. **Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью** — это форма туберкулеза, вызванная бактериями, устойчивыми ко всем наиболее эффективным противотуберкулезным лекарствам (таким как, амикацин, канамицин или капреомицин). В 45 странах мира выявлены и подтверждены случаи туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-ТБ — англ., ШЛУ-ТБ — рус.). В странах бывшего Советского Союза доля больных ШЛУ-ТБ среди всех больных лекарственно устойчивым туберкулезом составляет от 4% в Армении до почти 24% в Эстонии. Основываясь на данных исследования, проведенного в 2002-2006 гг. Всемирная организация здравоохранения предполагает, что ежегодно в мире 40 тыс. человек заболевают ШЛУ-ТБ.

По мнению экспертов ВОЗ, заболеваемость МЛУ более 3 % на конкретной территории позволяет оценивать ее как «горячую точку».

Из 27 стран с самым высоким бременем МЛУ-ТБ в мире, 15 — находятся в Европейском регионе ВОЗ. Результаты недавно проведенных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в некоторых условиях до 40% вновь выявленных пациентов с ТБ и до 70% ранее леченных пациентов страдают лекарственно-устойчивыми формами этой инфекции. Из 81 000 случаев МЛУ-ТБ, возникающих, по оценочным данным, ежегодно в масштабе Региона, регистрируется лишь одна

треть (вследствие недостаточных возможностей лабораторной диагностики), из которой лишь две трети пациентов получают надлежащее лечение.

В 2010 г. в странах ЕС и Европейской экономической зоны (ЕЭЗ) было зарегистрировано почти 74 000 случаев ТБ: примерно на 7% меньше, чем в 2009 г. Тогда как уровни уведомления о случаях МЛУ-ТБ за прошедшие пять лет оставались стабильными, доля случаев ТБ с широкой лекарственной устойчивостью внутри этой группы выросла с 8,2 % в 2009 г. до 13,2% в 2010 г., что может быть связано с повышением уровней регистрации.

В регионе наблюдаются самые низкие показатели успешности лечения ТБ и самые высокие уровни М/ШЛУ-ТБ в мире, ТБ не обошел стороной ни одну страну Европейского Региона, но наиболее сильно от него пострадали 18 приоритетных стран, расположенных к основному в восточной его части (Азербайджан, Армения, Беларусь, Болгария, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Российская Федерация, Румыния, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Эстония, табл.1).

В масштабных исследованиях проведенных учеными из **северной Европы**, установлено, что множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) среди ранее не леченных больных была очень низкой в таких странах как **Дания, Норвегия, Швеция** (0-1,4%) и высокой в **Эстонии** (14,2%) и **Латвии** (12,5%). МЛУ среди ранее леченных пациентов составила в северных странах 0-4,5% и балтийских – 40,2 -46,3% (К. Kutsar, J.Epshtein, 2004).

По данным экспертов ВОЗ, распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивости составляет во Франции – 0,5%, в Англии и Уэльсе – 0,6%, в Швейцарии – 1,7%.

В странах Западной Европы отмечается тенденция к росту туберкулеза и в том числе МЛУ туберкулеза. Одной из причин роста МЛУ ТБ является пандемия **ВИЧ-инфекции**, которая существенно усугубила тяжелую ситуацию с туберкулезом не только в развивающихся странах Африки и Латинской Америки, но и в большинстве стран

Европы и Северной Америки. Неуклонное снижение показателей заболеваемости туберкулезом, происходившее на протяжении последних десятилетий в США и государствах Западной Европы, сменилось постепенным ее подъемом, совпавшим с эпидемией ВИЧ-инфекции.

Таблица-1

Страны с высоким бременем или высокими показателями заболеваемости МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ, 2009 г., в алфавитном порядке

Страна	Расчетные данные по ежегодной заболеваемости МЛУ-ТБ	Расчетное количество МЛУ-ТБ среди новых случаев ТБ (%)	Случаи МЛУ-ТБ, зарегистрированные в 2009 г.
Азербайджан	4,000 (3,300-4,700)	22,3 (19,0-26,0)	--
Армения	480 (380-580)	9,4 (7,3-12,1)	156
Беларусь	800 (260-1,300)	12,5 (0,0-25,3)	867
Болгария	460 (99-810)	12,5 (0,0-25,3)	43
Грузия	670 (550-780)	6,8 (5,2-8,7)	369
Казахстан	8,100 (6,400-9,700)	14,2 (11,-18,2)	3644
Кыргызстан	1,400 (350-2,400)	12,5 (0,0-25,3)	785
Латвия	170 (140-200)	12,1 (9,9-14,8)	131
Литва	330 (270-390)	9,0 (7,5-10,7)	322
Республика Молдова	2,100 (1,700-2,400)	19,4 (16,8-22,2)	1069
Российская Федерация	38,000 (30,000-45,000)	15,8 (11,9-19,7)	14686
Таджикистан	4,000 (2,900-5,100)	16,5 (11,3-23,6)	319
Украина	8,700 (6,800-11,000)	16,0 (13,8-18,3)	3482
Узбекистан	8,700 (6,500-11,000)	14,2 (10,4-18,1)	654
Эстония	94 (71-120)	15,4 (11,6-20,1)	86

Примечание. Расчетный показатель ежегодной заболеваемости МЛУ-ТБ свыше 4000 случаев МЛУ-ТБ и/или, как минимум, 10% впервые зарегистрированных случаев с МЛУ-ТБ.

По последним материалам Европейского регионального бюро ВОЗ заболеваемость туберкулезом в сочетании со СПИДом на 20% выше распространена среди наркоманов. При этом в ряде европейских стран (Испания, Португалия) среди наркоманов доля больных ВИЧ и СПИДом в сочетании с туберкулезом достигает почти 50%. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и тубер-

кулезом, подвержены наиболее высокому риску. У них ежегодная вероятность развития туберкулеза составляет 5–10%, в то время как у остального населения подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни.

По прогнозам ВОЗ, заболеваемость туберкулезом может увеличиться в 3 раза, если 10% взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ. Высокая частота множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза коррелирует с распространенностью ВИЧ инфекции. Эпидемия ВИЧ-инфекции существенно усугубила тяжелую ситуацию с туберкулезом не только в развивающихся странах Африки и Латинской Америки, но и в большинстве стран Европы и Северной Америки. Неуклонное снижение показателей заболеваемости туберкулезом, происходившее на протяжении последних десятилетий в США и государствах Западной Европы, сменилось постепенным ее подъемом, совпавшим с эпидемией ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проблема МЛУ ТБ является одним важным медико-социальной проблемой современности независимо от уровня экономического развития той или иной страны. Увеличение числа больных лекарственно-устойчивым туберкулезом заставляет решать широкий круг медицинских, экономических и организационных вопросов, связанных с необходимостью лечения и ограничения распространения этой инфекции.

II ГЛАВА. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Важным звеном в профилактике и выявлении МЛУ ТБ является выделение факторов риска, среди которых особое место занимает **бактериальные факторы** устойчивости МБТ. Микобактерии туберкулеза могут становиться устойчивыми к химиопрепаратам вследствие спонтанных и постоянно наблюдаемых мутаций, происходящих в бактериальной хромосоме.

Средняя вероятность частота мутаций, приводящих к возникновению устойчивости для изониазида составляет $2,56 \times 10^{-9}$, для рифампицина $-2,25 \times 10^{-10}$, для этамбутола $-1,0 \times 10^{-7}$, для стрептомицина $-2,95 \times 10^{-8}$. Обычное соотношение устойчивых и чувствительных бактерий для популяции составляет для изониазида и стрептомицина $-1:10^8$, для этамбутола $1:10^5$ и $1:10^8$ для рифампицина. Следовательно, спонтанное возникновение мутантного фенотипа, устойчивого, например, к изониазиду и стрептомицину, возможно для одной из приблизительно 10^{14} микобактерий; к изониазиду, стрептомицину и рифампицину - для одной из 10^{22} микобактерий. Если каверна содержит от 10^7 до 10^9 микобактерий, можно предположить, что в популяции присутствует небольшое число микобактерий, устойчивых к каждому из противотуберкулезных препаратов, но маловероятно наличие там микобактерий изначально устойчивых к нескольким препаратам.

Феномен ЛУ МБТ имеет важное клиническое значение, особенно в плане проведения эффективной химиотерапии. Существует тесная взаимосвязь количественных изменений микобактериальной популяции и изменения ряда биологических свойств МБТ, одним из которых является ЛУ. В большой и активно размножающейся бактериальной популяции всегда имеется небольшое количе-

ство ЛУ диких мутантов: в соотношении 1 мутант, резистентный к изониазиду или стрептомицину, на 1 млн, резистентный к рифампицину, на 100 млн и 1 — к этамбутолу на 100 тыс. чувствительных МБТ.

С учетом того, что в каверне диаметром более 2 см находится 100 млн МБТ, там имеются мутанты ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП). При проведении правильной и адекватной химиотерапии эти мутанты практического значения не имеют. Но в результате неправильного лечения, когда назначаются неадекватные режимы химиотерапии и сочетания ПТП, неоптимальные дозы при расчете в мг на 1 кг массы тела больного и деления суточной дозы ПТП на 2—3 приема, изменяется соотношение между количеством ЛУ и чувствительных МБТ. При этом основными механизмами в формировании ЛУ МБТ являются селекция и адаптация МБТ, т.е. постепенный отбор и привыкание МБТ к ПТП, что при длительном воздействии ведет к изменению генома микобактериальной клетки без обратимости чувствительности. В этих условиях происходит размножение главным образом ЛУ МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается. Возможна также хромосомная и плазмидная формы ЛУ МБТ, где ПТП выступают в роли мутагенного средства. Данный вид ЛУ определяется высоким уровнем генетического полиморфизма, доминантно наследуемый всеми последующими поколениями микобактерий туберкулеза. Степень ЛУ МБТ определяется в соответствии с установленными критериями, которые зависят как от активности ПТП, так и от их концентрации в очаге специфического воспаления, величины оптимальной терапевтической дозы, фармакокинетики лекарства. Резистентность МБТ определяется снижением чувствительности до такой степени, что данный штамм способен размножаться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации. Выделяется первичная ЛУ как устойчивость МБТ у пациентов, не принимавших ПТП в течение более 1 мес. В данном случае подразумевается, что больной заразился ЛР штаммом МБТ. Первичная ЛУ характеризуется состоянием мико-

бактериальной популяции, циркулирующей на данной территории и ее показатели важны для оценки степени напряженности эпидемиологической ситуации и выработки стандартных режимов химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулеза. Вторичная (приобретенная) ЛУ МБТ определяется как устойчивость, развивающаяся в процессе химиотерапии. Приобретенную ЛУ следует рассматривать у тех больных, которые имели вначале лечения чувствительные МБТ и стали резистентными через 3—6 мес. Вторичная ЛУ является объективным клиническим критерием неэффективно проводимой химиотерапии.

Виды лекарственной чувствительности МБТ к ПТП измеряются минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) препарата, задерживающей рост МБТ при минимальной концентрации лекарства в стандартных условиях постановки микробиологического опыта. Чувствительными к данному ПТП считаются штаммы МБТ, на которые этот препарат в критической концентрации (критерий устойчивости) оказывает бактерицидное действие или бактериостатический эффект. Необходимо отметить клинические аспекты формирования лекарственной устойчивости. **Клинически лекарственно устойчивый туберкулез** проявляются только тогда, когда количество лекарственно устойчивых микобактерий превалирует над лекарственно чувствительными в результате быстрого размножения микобактерий при неадекватной терапии.

Селекция лекарственно устойчивых мутантов обычно наблюдается на ранних этапах лечения (тем раньше, чем больше была начальная пропорция устойчивых микобактерий). Несколько спонтанных мутаций не могут вызвать селекцию устойчивого штамма, но когда они накладываются на неадекватные и неполноценные режимы лечения, то эти мутанты становятся полностью устойчивыми. В этом случае большая часть чувствительных штаммов исчезает, в результате чего уменьшается количество бактерий в мокроте. Клинически это сопровождается улучшением состояния больного. В тоже время малые количества устойчивых мутантных микобактерий начинают интенсивно

размножаться. После определенного периода (от недели до месяца) чувствительные микобактерии полностью замещаются устойчивыми и клинически проявляется лекарственная устойчивость.

Таким образом, большая популяция устойчивых мутантных микобактерий в результате дополнительных мутаций может превратиться в мутанты, устойчивее к нескольким противотуберкулезным препаратам. Если только один препарат будет добавлен к схеме лечения, то будет происходить селекция устойчивости к данному препарату. В конечном итоге этот механизм последовательной селекции устойчивости к новым противотуберкулезным препаратам приводит к множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Таким образом, полирезистентный туберкулез является неприродным явлением, а ятрогенным заболеванием, вызванным селективным воздействием неадекватной терапии.

Первичная лекарственная устойчивость встречается достаточно редко (1 на 100 миллионов микробных клеток). Чаще случаи полирезистентности МБТ связаны с приобретенной лекарственной устойчивостью. Ее появление является следствием ряда медицинских и организационных ошибок. Наиболее часто имеет место следующие ошибки и недостатки в курации больных туберкулезом:

Ошибки в проведении химиотерапии:

1. Отсутствие лечения или позднее назначение химиопрепаратов.

2. Назначение неадекватных режимов химиотерапии: - длительное назначение монотерапии (например, при ошибочном проведении курса химиопрофилактики изониазидом и или лечении больных рифампицином или стрептомицином в связи с неспецифическим заболеваниями при наличии у них не выявленного активного туберкулеза, требующего назначения адекватной терапии).

- применение только двух или трех препаратов в начальной фазе лечения больных с впервые установленным диагнозом бациллярного туберкулеза с начальной устойчивостью к изониазиду.

- добавление только одного препарата в случаях неудачи в лечении и обострении специфического процесса, что равносильно монотерапии и также способствует селекции еще более полирезистентных микобактерий.

Недостатки в обеспечении лекарственными препаратами:

- отсутствие того или иного препарата, особенно из числа основных, или перерывы в их обеспечении;

- использование лекарственных препаратов с истекшим сроком годности или недоказанной биологической активностью.

Ошибки в ведении конкретных больных

В этом плане имеет значение:

- недостаточная информированность больного о вреде монотерапии. Перерывов в лечении и о необходимости строго соблюдения режима лечения;

- недостаточный контроль за приемом лекарств.

Доказано, что при приеме одного противотуберкулезного препарата или лечении неподходящей комбинацией противотуберкулезных препаратов устойчивость развивается уже через 2-3 недели от начала химиотерапии.

Необходимо выделять группы повышенного риска заболевания ЛУ туберкулезом:

- лица, имеющие контакт с больными ЛУТЛ;

- 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, в том числе ВИЧ.

Однако основной фактор риска развития ЛУ МБТ — это 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. (ВОЗ, 2012).

Разработаны прогностические критерии ЛУ у впервые выявленных больных туберкулезом (табл.3), использова-

ния которого позволяет уже с первых дней обследования выделить среди впервые выявленных больных группу риска по отношению возможного наличия ЛУ у пациента.

Основные факторы, приводящие к развитию МЛУ ТБ, приведены, в (таблице 2).

Таблица-2

Наиболее часто встречающийся причины, связанные с возникновением среди населения и формирования МЛУ - ТБ в условиях эпидемии (Сампего J.A.,2008)

Отсутствие внедрения DOTS и стратегический расширения DOTS	Неадекватное обеспечение или низкокачественные препараты	Пациенты: неадекватный прием препаратов	Другие
Неудовлетворительно организованная и финансируемая НПТ	Имевшие место в прошлом частые перебои с лекарственным обеспечением	Неадекватное соблюдение предписанного режима лечения	Доминирование частного сектора
Неадекватные руководства или их отсутствие	Неудовлетворительное качество ПТП	Побочные эффекты и мальабсорбция	Неудовлетворительный инфекционный контроль в больницах
Неудовлетворительное профессиональное обучение	Неправильная дозировка или комбинация ПТП	Социальные барьеры	Высокая распространенность чрезвычайно вирулентных мультирезистентных штаммов МБТ
Отсутствие контроля лечения		Нехватка денежных средств (отсутствие бесплатного лечения)	ВИЧ инфекция в некоторых регионах
Не стандартизированное лечение		Расстройства на фоне зависимости от наркотических веществ	

Прогностические критерии ЛУ у впервые выявленных больных туберкулезом (Соколова Г.Б., 2006)

Критерии	Группа больных	Процент совпадения
Эпидемиологические	Лица, контактирующие с больными туберкулезом	64,8 %
Социальные	Освободившиеся из заключения, БОМЖИ, алкоголики, наркоманы	78 %
Клинико-рентгенологические	Остро прогрессирующие формы туберкулеза	59,8 %
Отсутствие эффекта за 1 месяц лечения	Больные с разными формами туберкулеза	86,7 %
Микробиологические	Больные с массивным бактериовыделением	49,9 %

Можно предположить наличие устойчивости МБТ к химиопрепаратам если:

1. Больной ранее получал данный препарат.

2. Имел продолжительный, близкий контакт с больным, достоверно выделявшим ЛУ МБТ.

Эти подозрения укрепляются, если:

1. Больной освобожден из мест лишения свободы, БОМЖ, алкоголик, наркоман.

2. Имеет место рецидивирующее или хроническое течение специфического процесса

3. Диагностируются прогрессирующие и остро текущие формы туберкулеза легких, в первую очередь казеозная пневмония

4. Регистрируется массивное бактериовыделение

5. Имеет место микобактериемия

6. Поражаются 2 доли легких и более

7. Появляются большие, гигантские и фиброзные каверны.

Л.А. Саминего (2010) рекомендует разделение пациентов туберкулезом, на группы (таблица 4).

Таблица-4

Группы риска по развитию ЛУ и МЛУ ТБ, которые должны быть приоритетными с точки зрения выявления случаев

<p>Группы крайне высокого риска по развитию ЛУ и МЛУ ТБ Неэффективная схема лечения ВОЗ для пациентов категории 2 и хроническим течением</p>
<p>Группы высокого риска по развитию ЛУ и МЛУ ТБ Контакты с больными МЛУ ТБ с активными формой ТБ Неэффективная схема лечения ВОЗ для пациентов категории 1(2HRZE/ 4HR)</p>
<p>Группы умеренного риска по развитию ЛУ и МЛУ ТБ Неэффективное лечение туберкулеза в частном секторе Пациенты с положительными результатами бактериоскопии мазка мокроты к концу второго или третьего месяца лечения по схеме ВОЗ для пациентов категории 1 Рецидивы или возвращение после отрыва от лечения Воздействие заразного начала в учреждениях с зарегистрированными вспышками МЛУ ТБ или при высоком уровне распространения МЛУ ТБ Проживание в территориях с высокой распространенности МЛУ – ТБ Прием противотуберкулезных препаратов неудовлетворительного или неизвестного качества в анамнезе Прохождение лечение в рамках неудовлетворительного работающей НПТ. Особенно с недавними и/или частыми перебоями в лекарственном обеспечении Сопутствующие заболевания, связанные с мальабсорбцией или диарей ВИЧ – инфекция.</p>

Таким образом, имеются ряд медико-социальных факторов, приводящих к развитию ЛУ МБТ. Основным фактором риска развития ЛУ МБТ – это неэффективное предыдущее лечение, особенно прерванное и незаконченное. Следовательно, самым эффективным методом профилактики МЛУ ТБ является своевременное выявление и адекватное, полноценное лечения согласно стандартам введения больных туберкулезом.

III ГЛАВА. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЛЕКАРТСВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Литературные данные указывают, что среди контингента больных туберкулезом с наличием ЛУ, преобладают лица с полирезистентностью. При наличии у больного ЛУ к одному препарату не выявлено существенных отличий в клиническом течении туберкулеза. При подборе адекватной терапии эффективность лечения существенно не уменьшается по сравнению с контингентом больных, выделяющих лекарственно чувствительные МБТ. Влияние наличия и характера лекарственной устойчивости на течение и исход туберкулеза является несомненным. Доказано, что при разном характере ЛУ МБТ туберкулез протекает по-разному.

МЛУ туберкулез наблюдается как среди впервые выявленных больных туберкулезом, так и с хроническими формами заболевания. Клиническая картина туберкулеза у этой категории больных характеризуется наличием умеренно выраженной интоксикации, односторонним поражением легких с протяженностью процесса на 1-2 доли, наличием каверн размером от 2 до 4 см и умеренным бактериовыделением.

Широкая ЛУ МБТ чаще выявляется у больных с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом, с наличием резко выраженной интоксикации, двухстороннего поражения легких с протяженностью процесса более 2-х долей, каверн размерами более 4 см и обильным бактериовыделением.

Остро текущие формы туберкулеза легких в большинстве случаев развивается на фоне множественной лекарственной устойчивости и сопровождается большой распространенностью специфического и неспецифического воспаления в легочной ткани, отставанием темпов репа-

рации очагов поражения и значительными нарушениями в иммунном статусе.

При наличии у больного множественной лекарственной устойчивости выявлены существенные особенности клинических проявлений и течения заболевания:

Среди клинических форм ЛУТЛ преобладающими являются:

- казеозная пневмония (рисунок 1),
- инфильтративный,
- кавернозный,
- диссеминированный
- фиброзно – кавернозный туберкулез (рисунок 2).



Рисунок 1. КТ при казеозной пневмонии

Культивирование микобактерий на среде Левенштейна - Йенсена является простым и экономичным методом диагностики, но требует более длительной инкубации в течение 3-4 недель, а при определении чувствительности к антибиотикам этот период увеличивается еще на 3-4 недели (рисунок 2).

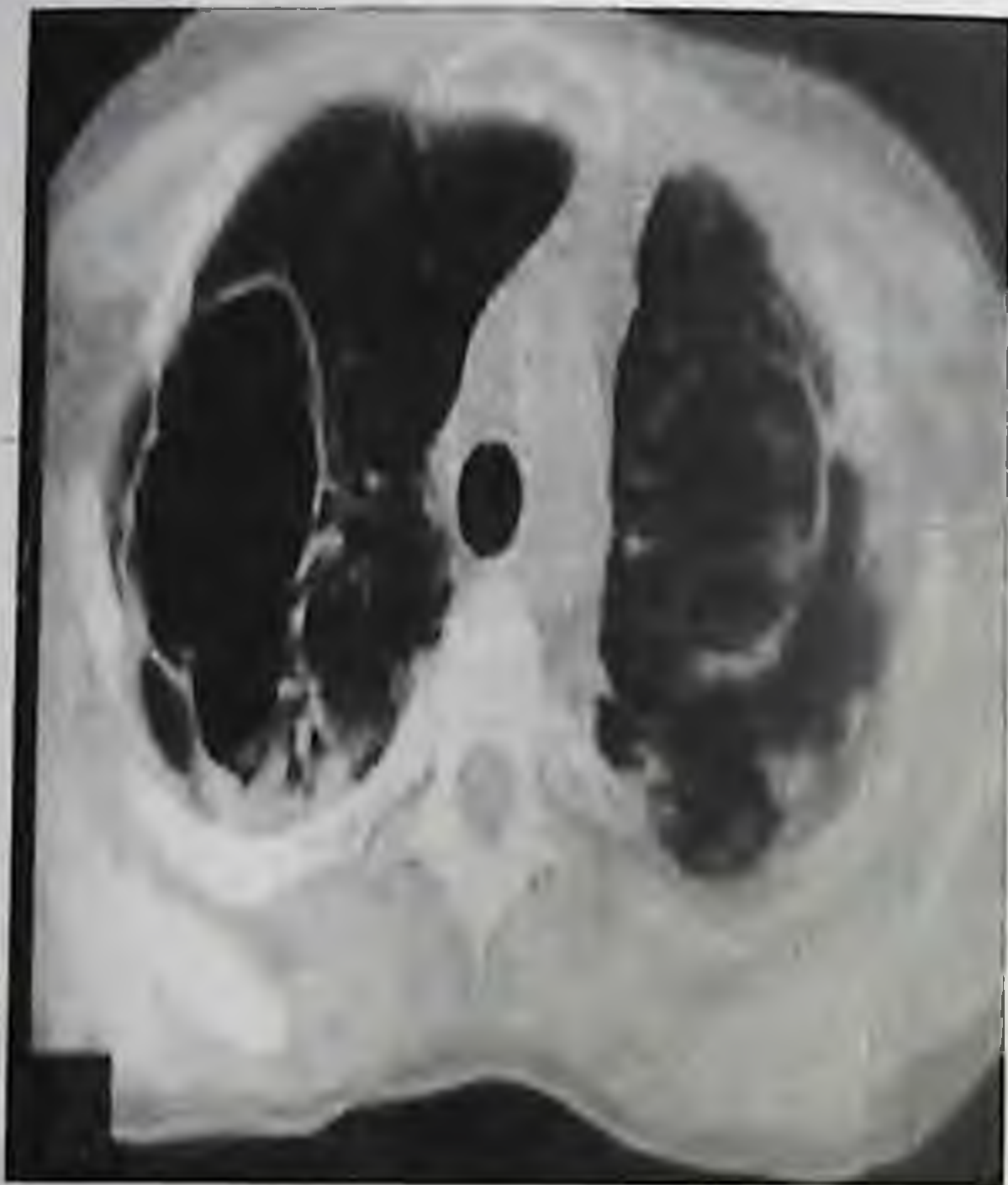


Рисунок 2. КТ при фиброно – кавернозном туберкулезе легких

Изучение частоты устойчивости МБТ к отдельным ПТП показало, что среди всех больных, выделявших МБТ с разными видами ЛУ, устойчивость МБТ к стрептомицину (S) наблюдалась у 98,1%, к Н – у 93,3%, к R – у 81,7%, к этамбутолу (E) – у 53,6%, к пиперазину (Z) – у 24,6%, к канамицину (K) – у 34,7%, к фторхинолонам (Fq) – у 24,3%, протионамиду (Pt) – у 25,5%, к капреомицину (Cap) – у 14,8%, к циклосерину (Cs) – у 10,7% и к ПАСК – у 7,2% больных. (Комисарова О.Г.,2011). Среди резервных ПТП чаще всего устойчивость МБТ наблюдалась к канамицину (34,7%). Анализ частоты устойчивости МБТ к отдельным ПТП у больных разных групп показал, что среди пациентов с полирезистентностью устойчивость МБТ к S наблюдалась у 91,4%, к Н – у 70,0%, к R – у 17,1%, к E – у 32,8%, к Z – у 18,7%, к K – у 15,7%, к Fq – у 5,7%, Pt – у 7,1%, к Cap – у 8,6%, к Cs – у 1,4% и к ПАСК – у 5,7% больных. При МЛУ туберкулезе устойчи-

вость МБТ к S наблюдалась у 100%, к H — у 100%, к R — у 100%, к E — у 57,5%, к Z — у 20,4%, к K — у 18,7%, к Fq — у 3,9%, Pt — у 12,7%, к Cap — у 6,1%, к Cs — у 3,3% и к ПАСК — у 1,7% пациентов. Среди больных ШЛУ туберкулезом устойчивость МБТ к S наблюдалась у 100%, к H — у 100%, к R — у 100%, к E — у 65,1%, к Z — у 42,4%, к K — у 100%, к Fq — у 100%, к Pt — у 80,3%, к Cap — у 45,5%, к Cs — у 40,9% и к ПАСК — у 24,2%.

Характерными клиническими критериями ЛУ МБТ к химиопрепаратам является: - продолжительность заболевания легочного туберкулеза более 2 лет без существенного динамики туберкулезного процесса; впервые выявленный распространенный фиброзно — кавернозный туберкулез, в том числе с 2-х сторонним поражением; постоянное бактериовыделение; - тяжелое и средне тяжелое течение туберкулеза с частыми обострениями процесса; - осложнения в виде кровотечения и спонтанного пневмоторакса и эмпиемы плевры, ЛСН; ЛУ чаще страдают мужчины, что связано не дисциплинированностью, злоупотреблением алкоголем, наркотиками, курением, частыми нарушениями режима лечения;

- продолжение выделения МБТ и сохранения каверны в легком на фоне проводимой терапии; наиболее важным клиническим аспектом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является её влияние на эффективность лечения заболевания, которая при использовании основных противотуберкулезных препаратов не превышает 22-29%;

- 80-84% больных с МЛУ имеют или могут иметь в перспективе остро прогрессирующее течение заболевания;

- микобактерии, выделенные у больных с МЛУ имеют большую вирулентность, чем лекарственно чувствительнее микобактерии туберкулеза;

- штаммы с МЛУ растут медленнее, чем монорезистентные штаммы, а также МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью;

- массивность бактериовыделения у больных с полирезистентностью значительно увеличивается;

- больные с МЛУ имеют более выраженные нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

- Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в семьях больных, выделяющих ЛУ МБТ выше по сравнению с заболеваемостью контактов в семьях бактериовыделителей лекарственно - чувствительных МБТ.

Факторами, усугубляющими течение туберкулезного процесса и снижающими эффективность лечения, являются: принадлежность к мужскому полу, низкий уровень дохода, курение и злоупотребление алкоголем, тяжелые условия труда, низкий уровень образования, отсутствие постоянной работы, одиночество, неадекватное отношение к лечению, сопутствующие заболевания, полирезистентность или множественная лекарственная устойчивость МБТ.

Медико-социальный портрет современного больного лекарственно-устойчивым туберкулезом выглядит следующим образом: мужчина, молодого и среднего возраста, холост, с неполным средним образованием, неработающий, с низким уровнем дохода, курящий и злоупотребляющий алкоголем. Женщина, молодого и среднего возраста 40 лет, не замужем, без определенных занятий, курящая и злоупотребляющая алкоголем, имеющая доход ниже прожиточного минимума. Сочетанное действие лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и неблагоприятных социально-медицинских факторов оказывает отрицательное влияние на результаты лечения больных.

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в целом отмечается более неблагоприятный прогноз заболевания: реже наступает клинико-рентгенологическое улучшение, чаще встречаются смертельные исходы. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, делятся на социальные и медицинские. К наиболее значимым социальным факторам относятся: уровень образования, уровень доходов, социальный статус, семейное положение, уровень санитарной культуры, условия жизни, отношение к лечению, соблюдение режима лечения. К медицинским факторам

относятся: контакт с больным туберкулезом, вид лекарственной устойчивости, время ее возникновения, качество лабораторной диагностики, адекватность проводимой терапии, длительность лечения, наличие сопутствующей патологии.

Наиболее частыми сочетанными с туберкулезным процессом заболеваниями являются хронический алкоголизм и бытовое пьянство, болезни сердечнососудистой системы, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Признак наличия лекарственной устойчивости не влияет на общую частоту наличия сопутствующей патологии, однако у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом алкоголизм и ВИЧ-инфекция встречается чаще.

Проводя эпидемиологическое расследование очага туберкулезной инфекции необходимо учитывать, что у мужчин чаще контакт происходит в местах лишения свободы, женщины чаще по сравнению с мужчинами контактируют с больными туберкулезом в семье. Семейный контакт в развитии эпидемического процесса более значим у пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительным туберкулезом.

Таким образом, клиническое значение выявления больных с ЛУ, особенно с МЛУ ТБ заключается в том, что данная категория больных характеризуется большой распространенностью процесса, прогрессирующим течением заболевания, иммунодефицитом и отсутствием эффекта от проводимой терапии. Туберкулезный процесс у больных с лекарственной устойчивостью МБТ характеризуется хроническим течением процесса, большой частотой фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с резко выраженной туберкулезной интоксикацией, двухсторонним поражением легких, протяженностью процесса более 2-х долей и обильным бактериовыделением.

IV ГЛАВА. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Культуральный метод исследования МБТ остается «золотым стандартом» диагностики, обладает большой чувствительностью, дает возможность получить чистую культуру микобактерий, идентифицировать ее, а также определить чувствительность к антибиотикам (рис.1). Мокрота, аспирационная жидкость и спинномозговая жидкость (СМЖ) являются основными биосубстратами для выделения МБТ на основных плотных или жидких питательных средах. Из плотных питательных сред применяются среда Левенштейн-Йенсена и селективные среды Миддлбрука 7Н10, 7Н11. Культуральные методы диагностики увеличивает число выявленных случаев ТБ на 30-50 %. Таким образом, увеличивает возможность постановки диагноза ТБ на ранних стадиях болезни, для внелегочного ТБ, и ТБ у детей и у ВИЧ-положительных пациентов, у которых незначительное бацилловыделение и обычно мазок отрицателен.



Рисунок 3. Культуральный метод диагностики МБТ

Кроме того, использование культуральных методов позволяет провести идентификацию разновидности микобактерий и определить их восприимчивость к ПТП, при помощи теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ - DST). При использовании соответствующих методов деконтаминации мокроты и оптимальных питательных сред можно выявить микобактерии туберкулеза даже у больных, в мокроте которых содержится всего несколько жизнеспособных клеток возбудителя (приблизительно 10 бактерий/мл мокроты).



Рисунок 4. Рост колоний МБТ на твердых питательных средах

Показание для проведения культурального исследования:

- постановка диагноза с клиническими и рентгенологическими признаками легочного туберкулеза, где микроскопия мазка неоднократно отрицательна;
- постановка диагноза внелегочного туберкулеза (ВЛТБ);
- постановка диагноза туберкулеза у детей;
- постановка диагноза туберкулеза среди ВИЧ-положительных взрослых и детей;
- диагностирование и контроль лечения МЛУ-и ШЛУ-ТБ;
- при рецидивах и хронических случаях туберкулеза;
- подтверждение абацилирования больного по окончании курса терапии;

➤ для периодических обзоров распространенности устойчивости к ПТП в стране;

➤ для обследования группы риска с предположительными симптомами на туберкулез, например, лабораторный персонал, фтизиатры или медицинские работники, осуществляющие уход за больными с устойчивыми формами туберкулеза.

Образцы для исследования культуральным методом:

➤ Мокрота;

➤ Индуцированная мокрота;

➤ Смывы из бронхов;

➤ Жидкости из различных органов (плевральная, перикардальная, синовиальная, ликвор, асцитическая жидкость, кровь);

➤ Биопсийный или операционный материал;

➤ Моча.

Длительность роста *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) на плотных питательных средах является основной причиной того, что клиницист фтизиатр получает сведения о лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза практически к моменту завершения интенсивной фазы лечения, назначая больным туберкулезом с самого начала эмпирическое лечение без достоверной информации о наличии лекарственной чувствительности МБТ. В связи с этим внедрение в микробиологическую диагностику туберкулеза быстрых специфических и высокочувствительных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам является крайне актуальным.

МБТ привели к разработке автоматизированных систем, таких как ВАСТЕС, которые определяют радиоактивный СО₂, выделяемый микобактериями, выращенными на среде, содержащей меченый углерод. Культивирование на жидких питательных средах позволяет выделить ослабленные МБТ, рост наблюдается от 4 до 42 дней, применение аппарата Bactec-960 позволяет автоматически считывать результаты. Тест на лекарственную чувствительность в течении 4-12 дней (рисунок 5).

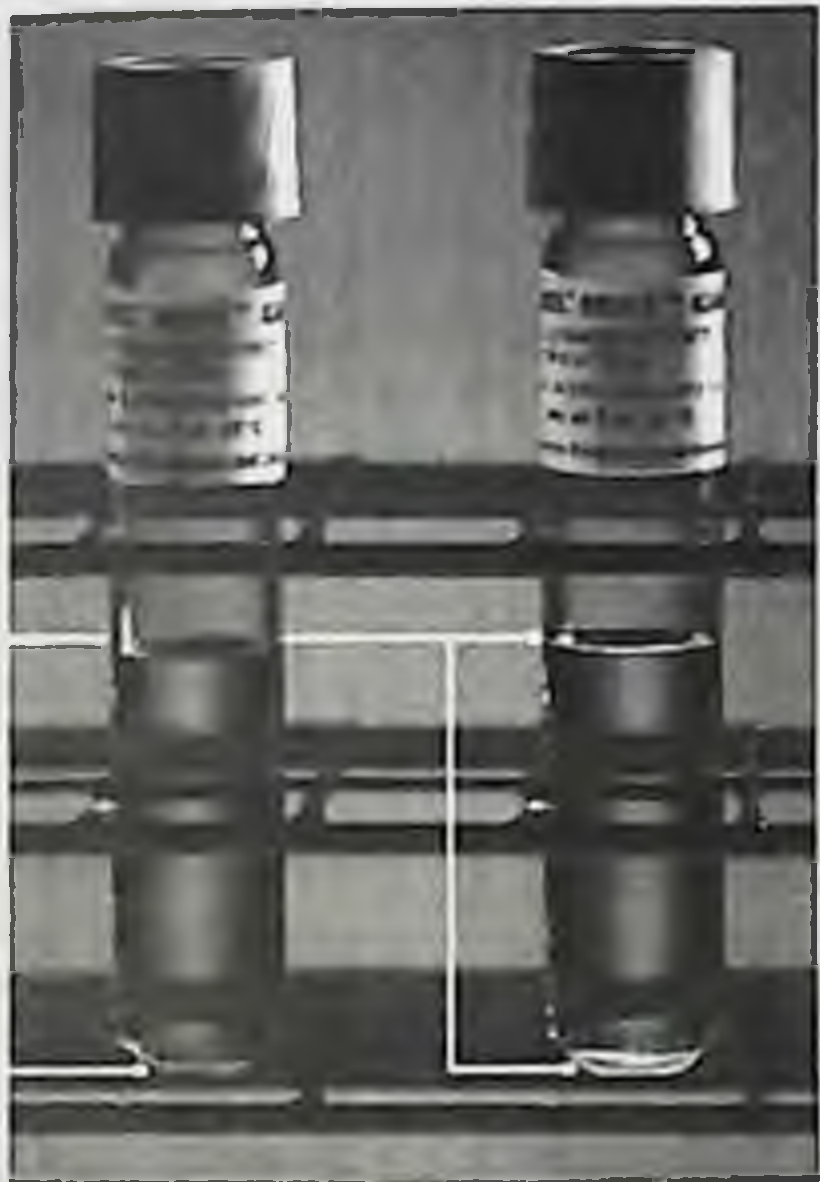


Рисунок 5. Bactec-960

В основе методики лежит изобретение индикаторной пробирки MGIT- Mycobacteria Growth Indicator Tube, в дно которой встроен флуоресцентный кислородный датчик 1 раз в час флуоресцентный сенсор считывает результаты тестирования.

Положительные: очень яркое оранжевое свечение на дне пробирки и оранжевое отражение в колене пробирки.

Отрицательные: незначительное или полное отсутствие свечения

(большое количество растворенного кислорода).

В развитых странах разрабатывают **новые молекулярно генетические методы** и совершенствуют существующие, в развивающихся странах эти методы пока изучают с точки зрения возможности применения. Расширяется знания о генетических маркерах устойчивости к препаратам первого ряда, в частности к этамбутолу. Показано, что количество генов ассоциированных с ЛУ МБТ к этамбутолу, существенно больше (*embA*, *embB*, *embC*, *embR*), чем используется в коммерческих тестах, например в активно

внедряющимся в практику **HAIN test** (R. Huang, R. Jou, 2011).

Полимеразная цепная реакция (тест Хайна) применяется для быстрого диагностирования туберкулеза в клиническом материале, а также для детекции устойчивости к противотуберкулезным препаратам путем определения соответствующих мутаций в геноме микобактерий.

Кроме того, данный тест позволяет идентифицировать МТБ комплекс, а отдельный вид теста - различать микобактерии внутри комплекса. Результат может быть получен за несколько часов.

Существующие варианты данного метода:

1. **GenoType® MTBDRplus** – Идентификация комплекса *M. tuberculosis* и его резистентности к рифампицину и/или изониазиду в мокроте с положительным мазком и культуре.

2. **GenoType® MTBDRsl** – Идентификация комплекса *M. tuberculosis* и его резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам\циклическим пептидам и этамбутолу.

3. **GenoType® Mycobacterium CM/AS** - Идентификация комплекса *M. tuberculosis* и 30 наиболее часто встречающихся видов микобактерий в культуре.

4. **GenoType® MTBC** – Дифференциация внутри комплекса *Mycobacterium tuberculosis*

5. **GenoQuick® MTB** – тест-система для обнаружения комплекса *M. tuberculosis* из клинических материалов пациентов – этот тест наиболее применим к пациентам с подозрением на туберкулез, иммуносупрессией или пациентам из стран с высокой распространенностью туберкулеза. Работает в том числе на внелегочных материалах.

6. **GenoType® Mycobacteria Direct** – позволяет идентифицировать следующие пять микобактериальных видов: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense* и комплекс *M. tuberculosis* прямо из диагностического материала.

Соответствующие методики идентификации и интерпретация результатов описаны в соответствующих инструкциях к данным и приборам и наборам реактивов.

Идентификация *Mycobacterium tuberculosis complex* может быть фенотипической или генотипической (основанный на молекулярной биологии).

Обычная фенотипическая идентификация основана на различиях в разновидностях и скорости роста, пигментации колонии и биохимических тестах. Генотипическая идентификация доступна с использованием методик *Hain test* и *Xpert MTB/RIF*. В зависимости от имеющихся ресурсов в лаборатории, идентификация может проводиться любым из доступных методов. Соответствующие методики идентификации и интерпретация результатов описаны в соответствующих инструкциях к данным и приборам и наборам реактивов.

СРОКИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА:

Метод посева на среде Левенштейна Йенсена - 8 недель;

Метод MGIT- 6 недель;

Hain test -2 дня;

Xpert MTB/RIF- 1 день.

Согласно международным стандартам диагностики и лечения ЛУ туберкулеза разработан алгоритм обследования новых случаев (рис. 6) и мониторинга динамики выделения МБТ у больных с ЛУ туберкулезом в процессе химиотерапии.

Роль молекулярной диагностики в клинической практике повышается, поскольку увеличивается количество больных со скудным бактериовыделением. Широкомасштабные исследования по изучению спектра мутаций в геноме устойчивых микобактерий показали, что наиболее распространенными были мутации в 531,526 и 516 кодонах проВ гена, устойчивых к изониазиду характеризовалась мутациями в 315 кодоне *katG* гена.

Доступность данных по молекулярной основе лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам дала возможность разработки новых методов. Российскими учеными разработан метод биочип. Биологические микрочипы «ТБ-Биочип» (биочипы) позволяют определять в биологических материалах микобактерии

туберкулезного комплекса, устойчивость к рифампицину (выявление мутации в проВ гене), изониазиду (katG, inhA, ahpC генах).

В исследованиях доказано, что результаты метода «Bactec MGIT960» и метода биочип совпали в 95,1% случаев для изониазида и 96,9% для рифампицина. (Васильева И.А и соавт, 2013). Основным преимуществом тест системы «ТБ-Биочип MDR» в отличие бактериологического метода является возможность выявить штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью в течении двух дней, что дает возможность с самого начала назначить адекватную терапию больному.

Эксперты ВОЗ отмечают, что в последнее десятилетия XX века значительно увеличилось число новых лабораторных методов и тестов для диагностики туберкулеза. Несмотря на то, что появились новые возможности улучшения лабораторной диагностики лекарственно устойчивых форм туберкулеза, необходимо формирование систем мер и механизмов внедрения этих тестов в странах с высоким бременем лекарственно устойчивого туберкулеза.

Диагностический алгоритм новых случаев

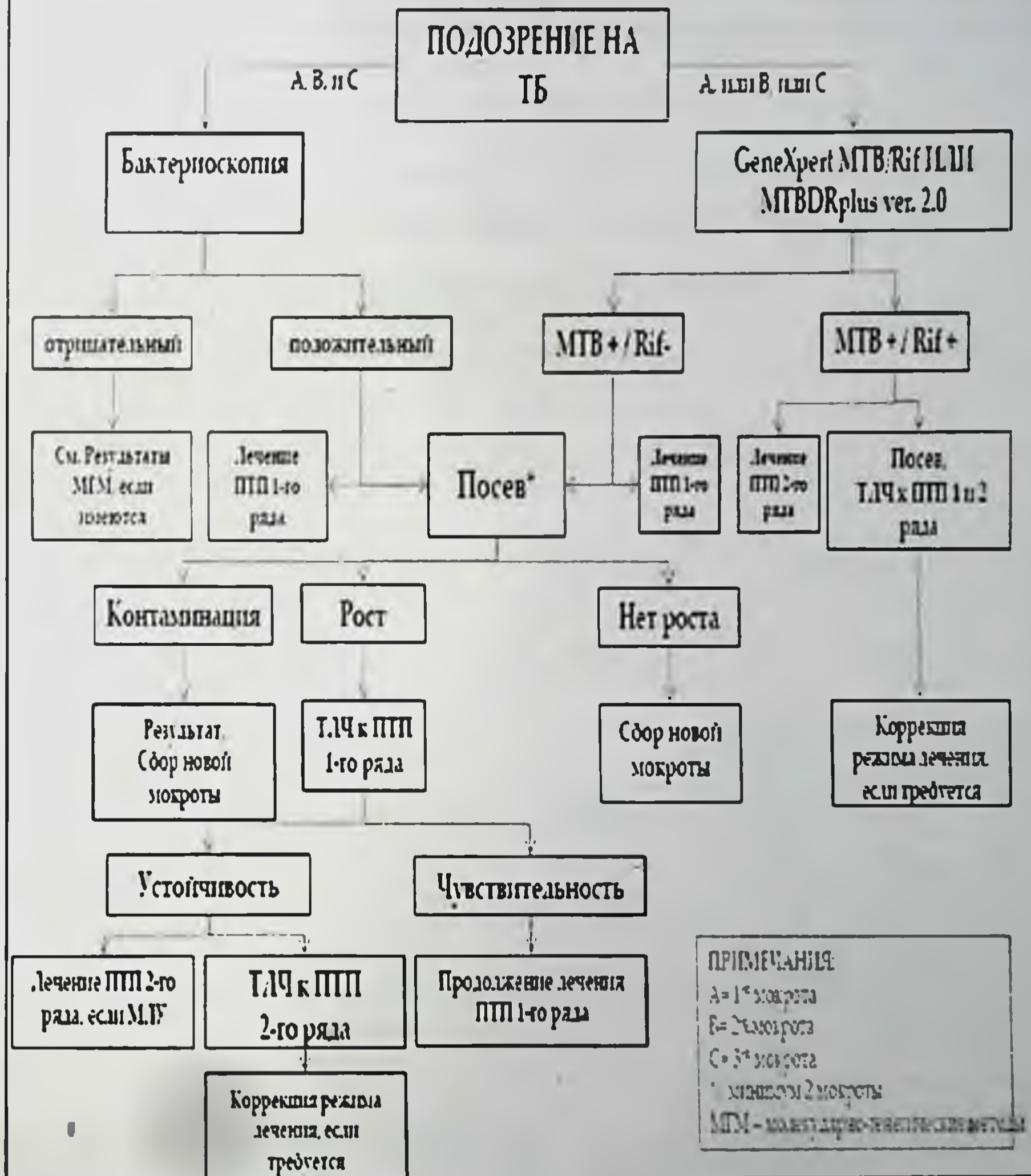
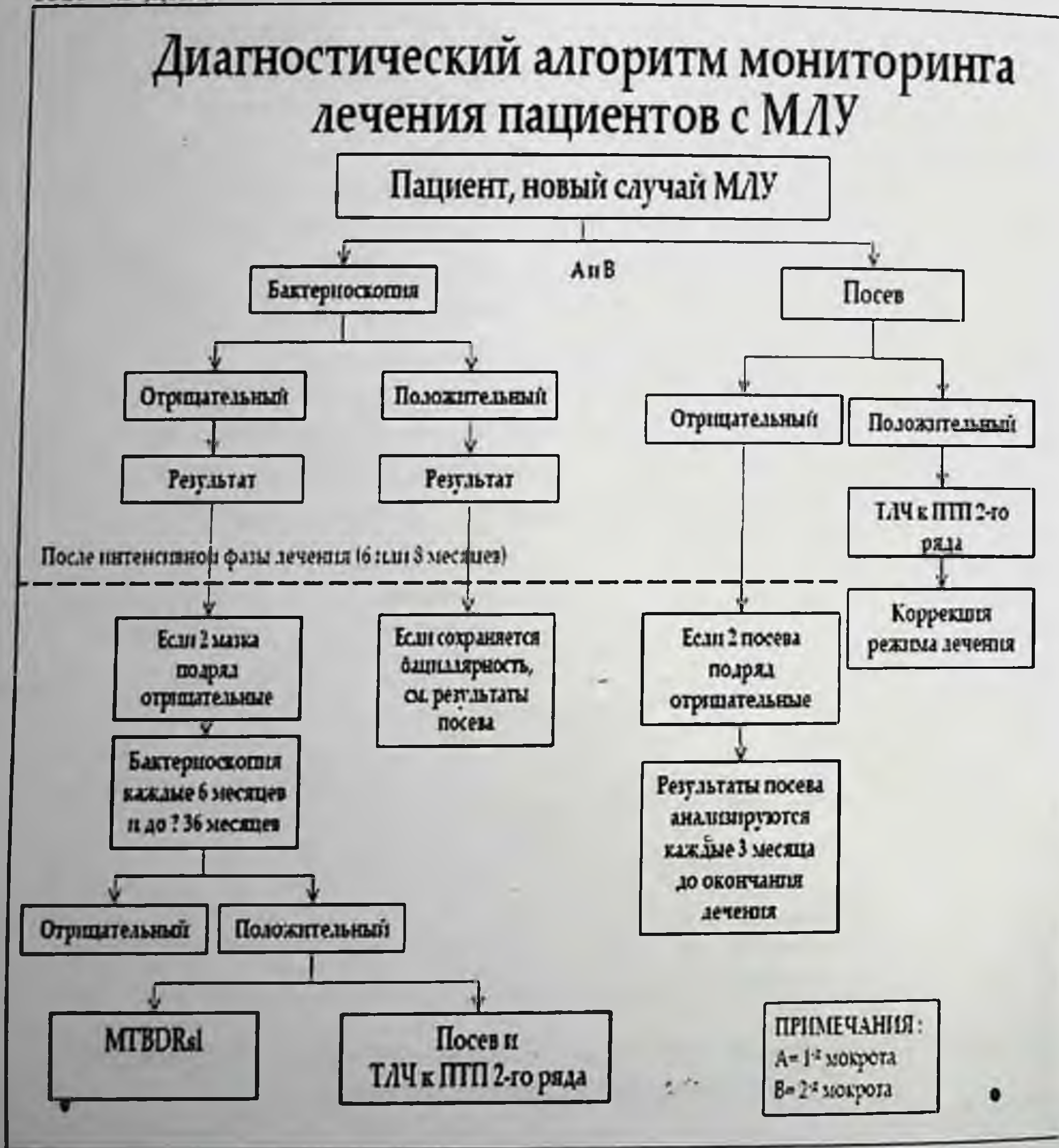


Рисунок 6. Алгоритм диагностики лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных

СРОКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПЕРПАРАТАМ:

Метод пропорций на среде Левенштейна Йенсена - 4-6 недель;

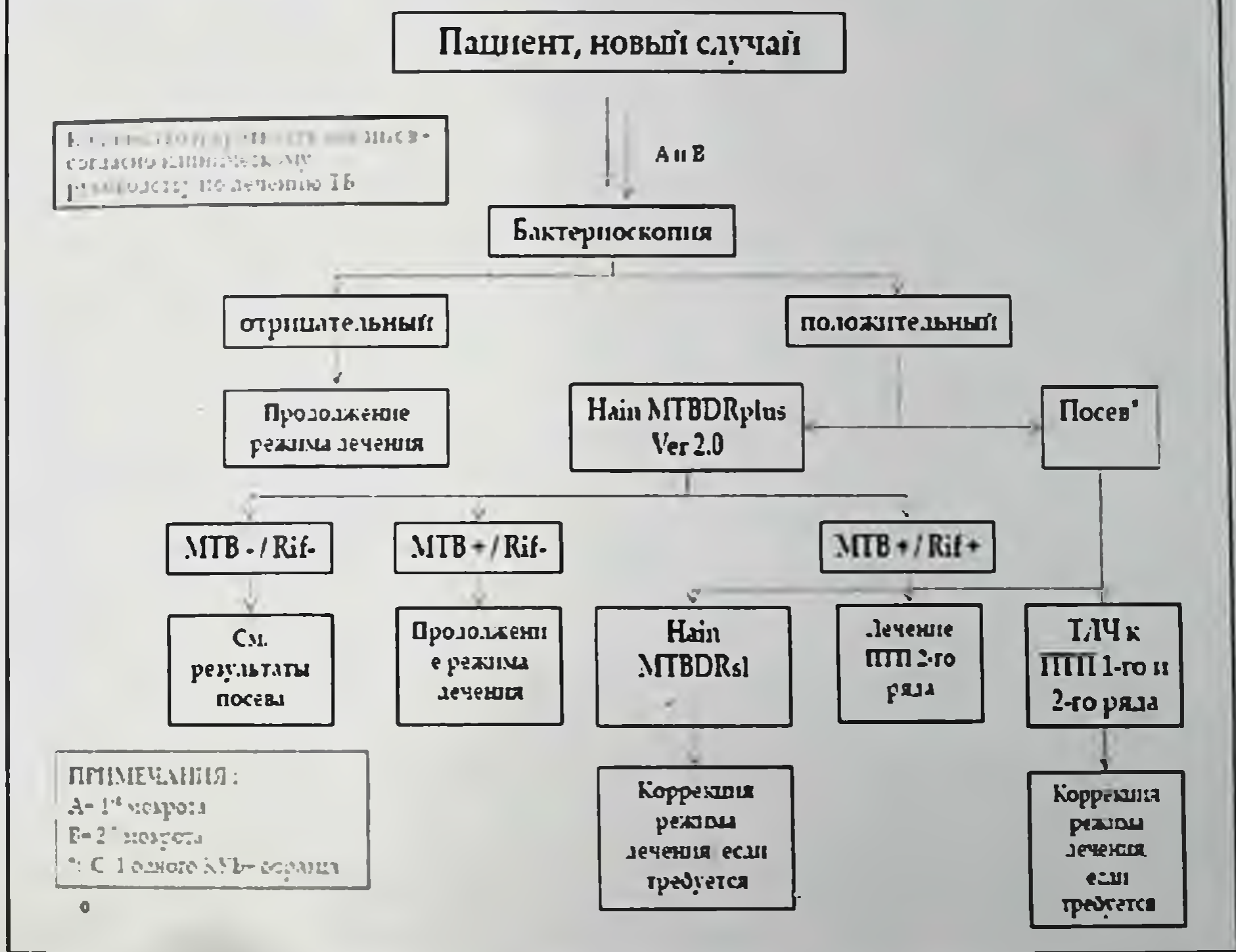
Определение ЛЧ на аппарате MGIT -12 дней; Hain test -2 дня.



Рисинук 7. Алгоритм мониторинга лечения МЛУ ТБ

Включение в алгоритм исследования современных молекулярно генетических методов позволяет не только не потерять в скорости получения конечного результата, но и существенно снизить затраты на выявление возбудителя туберкулеза.

Диагностический алгоритм мониторинга лечения пациентов с ЛЧ и монорезистентной формой ТБ



Биологические микрочипы "ТБ- Биочип" (биочипы) позволяют определить в биологическом материале микобактерии туберкулезного комплекса (детекция специфического маркера IS6110), устойчивость к рифампицину (выявление мутаций в proV гене), изониазиду (выявление мутаций в katG, inhA, ahpC генах).

В России также разработан и внедрен в практику метод быстрой генодиагностики МБТ. Одним из методов, выявляющих лекарственную устойчивость МБТ к рифам-

пицину и изониазиду по мутациям в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* является тест система «ТБ Биочип MDR», разработанная в Институте молекулярной биологии имени В.А.Энгельгардта РАН (Москва, Россия).

Основным преимуществом тест системы «ТБ Биочип MDR» в отличие бактериологического метода является возможность выявить штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью в течение двух дней, что дает возможность с самого начала лечения больного подобрать адекватную схему химиотерапии. Тест система «ТБ- Биочип MDR» позволяет также определить типы мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, обуславливающих устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду и решить проблему быстрого подбора наиболее эффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов (Ерохин В.В и соавт., 2010). Клинические испытания показали что, ТБ – Биочип является высоко чувствительным методом быстрого выявления ЛУ МБТ. При сопоставлении биочипового и классического бактериологического метода абсолютных концентраций отмечено высокий уровень совпадения результатов определения ЛУК МБТ: по рифампицину -98%, по изониазиду- 96% (Васильева И.В. и соавт. 2010).

В лаборатории CDC (США) изучены результаты ЛУ к препаратам первого и второго ряда с помощью молекулярно - генетических и фенотипических методов. Специалисты изучили реанализ культур, для которых МЛУ МБТ была выявлена национальными лабораториями Эстонии, Латвии, Перу, Филиппин, России, ЮАР, Южной Кореи, Таиланда, т.е стран с высоким бременем туберкулеза и МЛУ ТБ. Совпадение результатов выявлены 90,8% случаев определяли мутации устойчивости к офлоксацину, в 91,1%- к амикацину, в 76,2%- к канамицину, в 79,2%- к капреомицину, и в 69,0%- к этамбутолу (N. Alexander.Z. Rey, K.et al. ,2011) Неполное совпадение результатов реанализа с национальными результатами указывает о необходимости обязательного совмещения всех генотипических методов диагностики с фенотипическими методами.

Одним перспективным современным методом диагностики ЛУ туберкулеза является закрытая ПЦР - диагностика Hain test (компания Hain lifescience) и Хперт МТВ/РИФ (компания Cepheid) в реальном времени – система GeneXpert.



Рисунок 8. GeneXpert

Определяет:

- 1) ДНК МБТ в мокроте и других патологических материалах;
- 2) Мутации устойчивости к рифампицину гена *rpoB* в течении 2 часов из нативного материала.

Хперт МТВ/РИФ значительно увеличивает диагностику и эффективность назначения ПТП при легочном туберкулезе. Методика дает возможность определить наличия МБТ и одновременно устанавливается устойчивость к рифампицину. ВОЗ рекомендует эту методику в качестве экспресс диагностики МЛУ ТБ из-за технической доступности (рисунок 6,7), безопасности и нетребовательности к высокой квалификации персонала. Метод применяется не только среди взрослых, но и среди детей. Изучены возможность метода к не только для диагностики но и для контроля результатов химиотерапии.

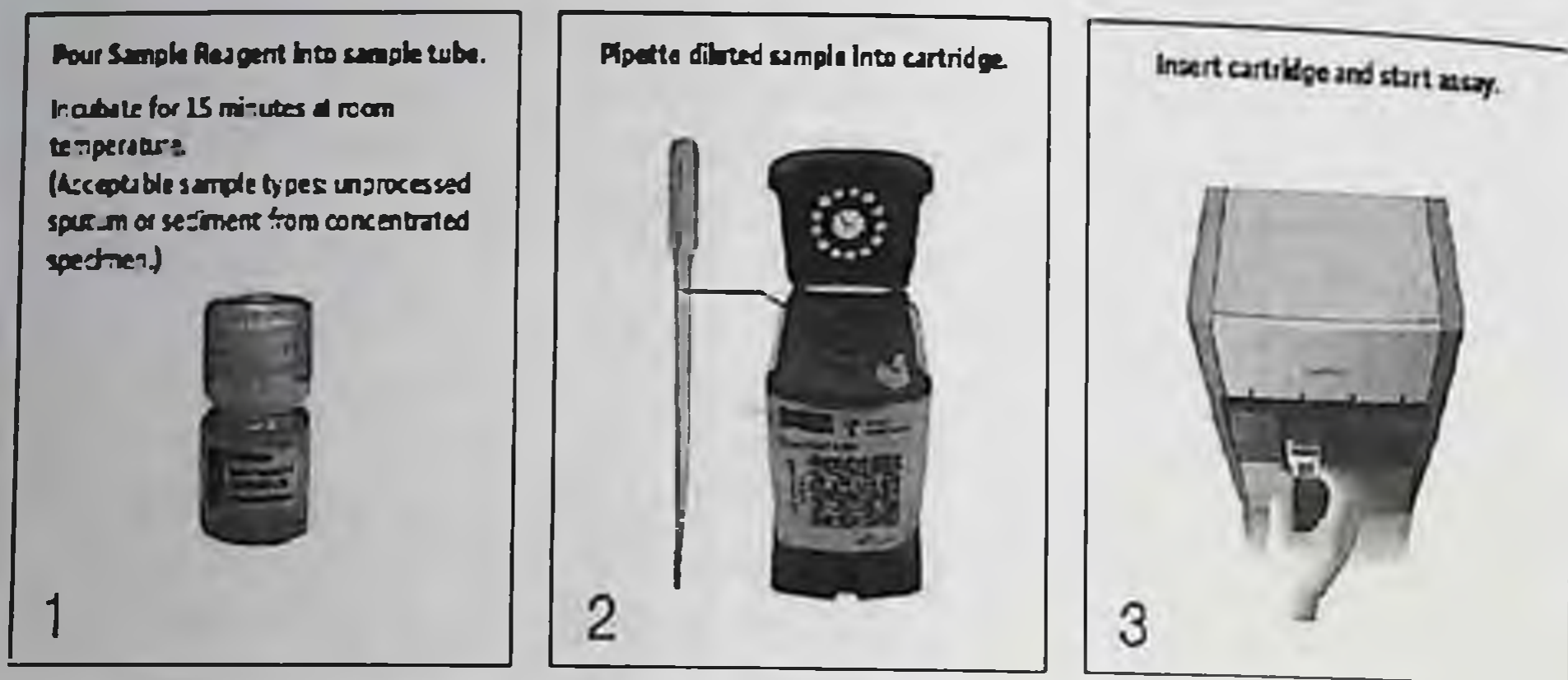


Рисунок 9. Этапы выполнения процедуры по Gen - Xpert

В США практика лабораторной диагностики туберкулеза предусматривает одновременное применение разных методов: микроскопии, посева и молекулярно – генетических. Фенотипические методы исследования применяют как референс – методы, генетические методы – для получения предварительных результатов. Обнаружение мутаций связанных с ЛУ, позволяют не только внести коррекцию в лечения, но и решать вопросы инфекционного контроля.

Исследователи из США, Канады, Швейцарии применили вариативный метод расчета стоимости лечения больных туберкулезом с наличием и без наличия МБТ в случае применения разных методов определения лекарственной устойчивости МБТ на разных сроках развития болезни. Оценки варьировали от 75 тыс. до 1 млн. долларов США. Наибольший эпидемиологический эффект был установлен для стратегии быстрого определения устойчивости МБТ к рифампицину и изониазиду до начал лечения. В этом случае значения прироста стоимости лечения больного туберкулезом с МЛУ туберкулеза по отношению к стоимости лечения больных с чувствительными МБТ в 8 раз меньше соответствующего прироста при использовании теста для определения ЛУ на плотных питательных средах (O.Oxlade, D.Falzon, D.Menzies.,2011).

Таким образом, лабораторная диагностика ЛУТЛ на современном этапе должно вести комплексно и с использованием современных молекулярно - генетических методов позволяющие существенно сократить сроки диагностики лекарственно устойчивого туберкулеза.

V ГЛАВА. ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой сложную медицинскую задачу. Процент излечения и выживаемость при МЛУ-ТБ по - прежнему значительно ниже, чем при обычном ТБ. В случаях с МЛУ-ТБ терапию приходится подбирать индивидуально, по результатам анализов МБТ на чувствительность. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2011 г. издала новые рекомендации по ведению пациентов с туберкулёзом, вызванным множественно-резистентными (MDR) или панрезистентными (XDR) штаммами микобактерий туберкулёза. В новых рекомендациях представлены определения случаев MDR- и XDR-туберкулёза, предложены схемы лечения, рассмотрены принципы контроля эффективности терапии, а также другие вопросы, касающиеся ведения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулёзом.

Основной целью создания данных рекомендаций было улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с MDR- и XDR-туберкулёзом и улучшение исходов лечения на основании современных доказательных данных. Текст рекомендаций опубликован в *European Respiratory Journal* в августе 2011 г.

Рекомендовано более широкое внедрение в рутинную клиническую практику методов быстрого определения чувствительности микобактерий туберкулёза к изониазиду и рифампицину до назначения противотуберкулёзной терапии с целью раннего выявления больных с инфекцией, вызванной резистентными штаммами, и назначения им своевременной адекватной терапии. Подобная тактика обеспечивает не только снижение летальности пациентов и предотвращение распространения MDR-туберкулёза, но

и является наиболее экономически выгодной по соображениям «стоимости-эффективности».

Любая схема основана на следующих основных принципах:

1. Схемы должны основываться на анамнестических данных о препаратах, принимавшихся пациентом ранее.

2. Необходимо учитывать данные о препаратах и схемах лечения, применяемых в данной стране, а также сведения о распространенности лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда.

3. Схемы должны предусматривать назначение не менее четырех лекарственных препаратов, в эффективности которых имеется полная или значительная убежденность.

Пример стандартного кода, используемого при обозначении режима химиотерапии:

6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-_Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs

Начальная фаза предусматривает назначение пяти лекарственных препаратов в течение не менее 6 мес. или же 6 мес. после конверсии в зависимости от протокола, принятого в стране. В данном примере вторая фаза лечения, предусматривающая прием препаратов только внутрь без инъекций, продолжается не менее 12 мес. Общая длительность химиотерапии при этом равна не менее 18 мес. Препаратом для инъекций обычно является канамицин (Km), но сохраняется возможность его замены капреомицином (Cm). Иногда обозначается только начальная фаза лечения, когда предполагают возможность коррекции схемы химиотерапии после уточнения лекарственной чувствительности или же при завершении инъекций в соответствии с программным протоколом. При подобном типе записи не приводятся коэффициенты, например Z_Km_Ofx_Eto_Cs. же можно включать в схему лечения, но не отводя ему решающую роль в эффекте терапии. Часто лечение можно начинать более чем четырьмя лекарственными препаратами, особенно если остаются неизвестными данные о лекарственной чувствительности, если остаются сомнения в эффективности действия препарата (или препаратов) или при распространенном двустороннем поражении легких.

Лекарственные препараты должны приниматься не менее шести дней в неделю. По возможности такие препараты, как пиразинамид, этамбутол фторхинолоны, следует принимать в единой суточной дозе, поскольку при этом достигается более высокая пиковая концентрация препарата, способная обеспечить более выраженный лечебный эффект.

Однократный прием всей суточной дозы допускается и в отношении других препаратов второго ряда в зависимости от их переносимости пациентом. Однако суточные дозы этионамида (протионамида), циклосерина и ПАСК по традиции назначаются дробно.

Дозы лекарственных препаратов должны определяться с учетом массы тела пациента. Препараты в инъекциях (аминогликозиды или капреомицин) должны назначаться на срок не менее 6 мес.

Продолжительность лечения должна быть не менее 18 мес. по силе наступления конверсии. Прием каждой дозы препаратов на протяжении всего периода лечения должен проводиться под непосредственным наблюдением и контролем (DOTS). Лечебная карта пациента должна учитывать каждую дозу препарата, принятую под наблюдением.

Тестирование на лекарственную чувствительность в надежной лаборатории должно использоваться для надзора за проведением химиотерапии. Следует отметить, что до сих пор в полной мере не проведена оценка тестирования лекарственной чувствительности к некоторым препаратам первого ряда и большинству препаратов второго ряда, особенно в отношении их надежности и клинической значимости. Данные тестирования лекарственной чувствительности не могут с полной уверенностью предсказать эффективность действия препарата или ее отсутствие:

- Пиразинамид можно использовать на протяжении всего периода лечения, если этот препарат рассматривается как действенный. Многие пациенты с МЛУ_ТБ страдают также и хроническими воспалительными поражениями легких, теоретически способными продуцировать

кислотную среду, в которой проявляется повышенная активность пиразинамида.

- Раннее выявление МЛУ-ТБ и немедленное начало лечения являются важными факторами, обеспечивающими достижение благоприятных результатов. Контроль за эффективностью лечения рекомендуется проводить ежемесячно и не только на основании микроскопии мазка мокроты, но и с применением культурального метода исследования мокроты, что также позволяет максимально рано выявлять случаи неэффективности лечения у пациентов с MDR- и XDR-туберкулезом. Пациентам с MDR-туберкулезом рекомендовано назначение схем терапии, включающих этионамид (или протионамид) и фторхинолоны, из которых наиболее активными являются препараты последних поколений.

- У пациентов с MDR-туберкулезом могут быть эффективными 4 противотуберкулезных препарата второй линии (в том числе один — для парентерального введения), а также пиразинамид. Именно они должны использоваться в интенсивной фазе лечения.

- Для лечения пациентов с MDR-туберкулезом рекомендуется назначать схемы терапии, включающие, как минимум, пиразинамид, фторхинолон, препарат 2-й линии для парентерального введения, этионамид (или протионамид) и либо циклосерин, либо ПАСК (при невозможности применения циклосерина).

- Предпочтение следует отдавать организации адекватного ведения и лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных условиях. Помимо уменьшения риска реинфицирования пациентов резистентными микобактериями при лечении пациентов в амбулаторных условиях, а не в стационаре, такая тактика ведения больных также уменьшает их социальную изоляцию.

- У пациентов с MDR-туберкулезом минимальная продолжительность лечения увеличена на 2 месяца по сравнению с предыдущими рекомендациями, что отражает данные клинических исследований, продемонстрировавших улучшение показателей эффективности лечения при более продолжительном курсе терапии. Таким

образом, интенсивное лечение должно проводиться в течение, по меньшей мере, 8 месяцев, а у пациентов, которые в прошлом не получали противотуберкулёзные препараты 2-й линии, лечение должно продолжаться до 20 месяцев. У отдельных пациентов сроки лечения могут быть скорректированы на основании клинического и бактериологического ответа на терапию.

- У ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулёзом, которые получают противотуберкулёзные препараты 2-й линии, рекомендуется как можно более раннее назначение антиретровирусной терапии, независимо от количества CD4-лимфоцитов (в течение первых 8 недель от момента начала противотуберкулёзной терапии).

Таким образом, новые рекомендации ВОЗ ведению пациентов с туберкулёзом, вызванным MDR- или XDR-штаммами микобактерий туберкулёза, направлены на повышение осведомленности врачей о масштабах данной проблемы, а также на улучшение понимания ими основных критически важных аспектов ведения больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом, в частности, выбора наиболее оптимальных схем терапии, длительности лечения противотуберкулёзными препаратами и осуществления контроля за эффективностью терапии

В настоящее время лечение больных МЛУ-ТБ требует большого количества времени, до 24 месяцев. Оно проходит с использованием препаратов второго и третьего ряда и/или хирургических вмешательств, часто сопровождается побочными эффектами, которые становятся дополнительным бременем для пациентов и их семей.

По последним имеющимся данным, в 2011 году показатель успешного лечения больных МЛУ-ТБ, получающих резервные препараты гарантированного качества, составит в Европейском регионе ВОЗ 62%. В то время как другие две трети зарегистрированных больных МЛУ-ТБ не имеют доступа к качественному лечению и могут умереть в течение нескольких лет.

Причины неудач в лечении МЛУ ТБ являются:

- Устойчивость к офлоксацину и инъекционным препаратам второго ряда, ШЛУ ТБ;

- Предшествующее применение препаратов второго ряда;

- Наличие больших каверн в лёгких; фиброзно кавернозного туберкулеза легких;

- Сопутствующие заболевания: ВИЧ; диабет;

- Низкий индекс массы тела;

- Отсутствие приверженности к лечению;

- Злоупотребление алкоголем и наркотиками;

- Пациент является мигрантом, бездомным, безработным.

В эффективном режиме лечения должно быть предусмотрено:

- Использование ≥ 4 предположительно эффективных препаратов во время интенсивной фазы и ≥ 3 во время фазы продолжения;

- Индивидуализированные режимы (основанные на ТЛЧ пациента) более эффективны, чем стандартные режимы;

- Продолжительность лечения по меньшей мере 18 месяцев;

- Беспрерывные поставки медикаментов высокого качества, бесплатная выдача пациентам.

Таким образом, определение оптимальной тактики ведения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом является сложнейшей задачей современной фтизиатрии. Как показывает опыт стран достигших хороших результатов лечения туберкулеза, особенно МЛУ (ШЛУ туберкулеза) необходимо придерживаться Национальной программы лечения, ведения больных туберкулезом разработанный специалистами адаптированный к условиям этой страны. Огромное значение имеет медикаментозное обеспечение качественными препаратами и их без перебойное обеспечение.

1. Целью лечения больных туберкулезом является излечение и/или ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса.

У части больных достичь этих целей невозможно, т.к. существуют объективные пределы возможности лечения. В этих случаях следует добиваться продления жизни больного, улучшения качества жизни больного, по возможности прекращения или уменьшения бактериовыделения, сохранения частичной трудоспособности с оказанием паллиативного ухода.

2. Критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков активного туберкулезного воспаления;

- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим, культуральным и генно-молекулярными исследованиями;

- регрессия (рассасывание, уплотнение, рубцевание полости распада, замещение на фиброз) проявлений туберкулеза при лучевых методах исследования (очаговых, инфильтративных, деструктивных);

3. Лечение больных туберкулезом проводят комплексно (этиотропное, хирургическое, патогенетическое лечение) и коллапсотерапию, а также лечение сопутствующих заболеваний;

4. Содержание лечения определяется стандартами, которые представляют схемы лечения определенных групп больных с учетом формы туберкулезного процесса. В пределах стандартов проводят индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний. Такой принцип позволяет сочетать стандарт лечения болезни и индивидуальную тактику лечения больного.

Как известно, противотуберкулезные препараты подразделяют на основные (1 ряда) и резервные (2 ряда):

Основные препараты (1 ряда): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их назна-

чают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм.

Резервные препараты (2-3 ряда): протионамид (этионамид), канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, ПАСК, фторхинолоны, бедаквилин и др. препараты, рекомендованные ВОЗ и разрешенные в МЗ РУз.

ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ **Группы препараты (сокращённые обозначения)**

Группа 1.

Пероральные препараты первого ряда

- пиразинамид (Z)
- этамбутол (E)
- рифабутин (Rfb)

Группа 2.

Препараты в инъекциях

- канамицин (Km)
- амикацин (Am)
- капреомицин (Cm)
- стрептомицин (S)

Группа 3.

Фторхинолоны

- левофлоксацин (Lfx)
- моксифлоксацин (Mfx)
- офлоксацин (Ofx)

Группа 4.

Пероральные бактериостатические препараты второго ряда

- парааминосалициловая кислота (ПАСК)
- циклосерин (Cs)
- теризидон (Trd)
- этионамид (Eto)
- протионамид (Pto)

Группа 5.

Препараты, характер действия которых в лечении лекарственно-устойчивого ТБ не выяснен

- клофазимин (Cfz)
- линезолид (Lzd)
- амоксициллин/клавуланат (Amx/Clv)
- тиоацетазон (Thz)
- имипенем/циластатин (Ipm/Cln)
- изониазид в высоких дозах (high-dose H)б
- кларитромицин (Clr)

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

Режим химиотерапии - комбинацию противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения - определяют в зависимости от результатов лекарственной чувствительности.

Все препараты применяют под наблюдением медицинских работников

Основные принципы для составления любой схемы лечения:

– Схема лечения должна основываться на анамнезе ранее принимаемых больным препаратов.

– При составлении схемы лечения нужно принимать во внимание препараты, как правило, используемые в стране, и распространенность устойчивости к препаратам первого и второго ряда.

– Схемы должны предусматривать назначение не менее четырех лекарственных препаратов, в эффективности которых имеется полная или значительная уверенность. Если доказательства действенности препарата сомни-

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

- Лекарственные препараты должны приниматься 6 раз в неделю. Такие препараты, как пиразинамид, этамбутол и фторхинолоны, следует принимать в единой суточной дозе, поскольку при этом достигается более высокая пиковая концентрация препарата, способная обеспечить более выраженный лечебный эффект. Однократный прием всей суточной дозы допускается и в отношении других препаратов второго ряда в зависимости от их переносимости пациентом. Однако суточные дозы этионамида (протионамида), циклосерина и ПАСК назначаются дробно в течение дня для снижения их побочного действия.

- Дозировка лекарственного препарата должна определяться с учетом массы тела пациента.

- Купирование побочного действия препарата должно быть незамедлительным и адекватным, чтобы минимизировать риск прерывания самого лечения и предотвратить увеличение уровня заболеваемости и смертности из-за серьезных побочных эффектов.

- Инъекционный препарат (аминогликозиды или капреомицин) используется минимум 6 месяцев и, по крайней мере, 2 месяца после бактериологической конверсии (посева) мокроты.

- Каждая доза дается под наблюдением (по DOTS) на протяжении всего лечения 6 раз в неделю. Каждый наблюдаемый прием отмечается в карте лечения.

- Для составления схемы лечения должен использоваться ТЛЧ с высокой воспроизводимостью и надежностью (и из надежной лаборатории). Однако, этот тест не дает 100% уверенности в эффективности или неэффек-

тивности лекарственного средства. Тест на устойчивость к таким препаратам, как этамбутол, стрептомицин и лекарства из групп 4 и 5, не имеет высокой степени воспроизводимости и надежности; ВОЗ убедительно предостерегает от составления индивидуальной схемы лечения, основываясь на ТЛЧ к этим препаратам.

– Пиразинамид может применяться на протяжении всего курса лечения, если считается эффективным. Многие больные с ЛУ-ТБ имеют длительный специфический воспалительный процесс в легких, что теоретически создает кислую среду, в которой активизируется пиразинамид. У больных, которые поправляются, пиразинамид можно отменить во время фазы продолжения, если в схеме остаётся, по крайней мере, три эффективных препарата.

– Прием большинства лекарственных средств должен начинаться с полной дозы, за исключением циклосерина, протионамида и ПАСК, доза приема которых может быть увеличена через две недели.

– Раннее выявление ЛУ-ТБ и немедленное начало лечения являются важными факторами в определении успешных результатов.

– Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ составляет не менее 20 месяцев, включая интенсивную фазу лечения с продолжительностью, по крайней мере, 6 месяцев но должна быть достигнута конверсия (2 последовательных отрицательных результата посева собранных с промежутком 30 дней)/

Выделяют следующие виды лечения ЛУ туберкулеза:

– **Стандартное лечение.** Рекомендуются для лечения больных с установленной ЛУ или с высокой вероятностью ЛУ МБТ, при невозможности определения спектра и степени устойчивости. Показанием для проведения курса стандартной химиотерапии является прогрессирование туберкулеза при неэффективности проведенного ранее лечения или проводимого в настоящее время лечения по другим схемам. Лечение по стандартному режиму прово-

дятся под контролем микроскопии посевов мокроты ежемесячно рентгенологическим исследованием каждые три месяца. В качестве примера составления стандартной схемы лечения больных ЛУ туберкулезом, по стандартам ВОЗ, можно привести следующий режим: **3КСхEtZE/15 KEtZE**. Схема лечения предусматривает интенсивную 3-месячную фазу и фазу продолженной химиотерапии 15 месяцев.

– *Эмпирическое лечение.* Схема лечения для каждого больного разрабатывается индивидуально на основе анамнеза противотуберкулезного лечения больного с учетом результатов ТЛЧ представителей группы больных. Как правило, эмпирическая схема лечения регулируется при получении результатов ТЛЧ на отдельного больного. Режим лечения должен включать не менее 4-5 препаратов, к которым предположительно сохранена чувствительность МБТ и которые не применялись ранее у больного или к ним сохранена чувствительность. Примером эмпирической схемы является режим, использованный в Томской области: **HREZ+Cap+OfI+/-Pas**. Эмпирический режим проводится до получения результатов ТЛЧ.

– *Индивидуальное лечение.* Каждая схема лечения разрабатывается на основе анамнеза противотуберкулезного лечения больного и результатов индивидуального ТЛЧ.

– Могут использоваться *комбинации* этих стратегий лечения.

Обязательным условием проведения всех схем химиотерапии является прием химиопрепаратов в присутствии медицинского работника, назначении максимальных доз, при возможности применение парентеральных путей введения.

Противотуберкулезные препараты, применяемые для лечения ЛУ туберкулеза делятся на несколько групп:

Группа 1. Пероральные ПТП первого ряда

Препараты первой группы, самые сильнодействующие и лучше переносимые, должны применяться в том случае, если имеются надежные лабораторные свидетельства и

анамнез, подтверждающие, что лекарственное средство из этой группы является эффективным. Если препарат группы 1 применялся в предыдущей схеме лечения, которое оказалось неудачным, его эффективность должна быть поставлена под сомнение, даже если результат ТЛЧ показывает чувствительность к данному препарату. Рекомендуется включение пиразинамида в интенсивную фазу лечения больных с МЛУ-ТБ. Для больных со штаммами, резистентными к низкой концентрации изониазида, но восприимчивыми к более высоким концентрациям, применение высоких доз изониазида может принести некоторую пользу (в этом случае изониазид рассматривается как препарат группы 5). Рифампицины нового поколения, такие как рифабутин (Rfb), имеют высокую перекрестную резистентность к рифампицину.

Группа 2. Инъекционные ПТП

Все больные должны получать инъекционные ПТП группы 2, если чувствительность к ним подтверждена или предполагается. Амикацин и канамицин обладают высокой перекрестной лекарственной устойчивостью. Если штамм оказывается устойчивым как к стрептомицину, так и к канамицину, тогда следует применять капреомицин.

Группа 3. Фторхинолоны

Все больные должны получать лечение препаратами группы 3, если штамм является восприимчивым или если предполагается эффективность лекарственного средства. Ципрофлоксацин (Cfx) больше не рекомендуется для лечения лекарственно восприимчивого или ЛУ-ТБ. В настоящее время, наиболее сильнодействующими доступными фторхинолонами в нисходящем порядке, основанном на активности вне организма и исследованиях, проводимых на животных, являются: моксифлоксацин (Mfx) > левофлоксацин (Lfx) > офлоксацин (Ofx). Современная рекомендация заключается в том, что при лечении больных с МЛУ-ТБ должен применяться фторхинолон более высокого поколения, нежели фторхинолон низкого поколения. Фторхинолоны более позднего поколения — Mfx и

Lfx — являются более эффективными и имеют похожие профили побочного действия. Кроме того, фторхинолоны более позднего поколения могут иметь некоторую эффективность воздействия на штаммы, резистентные к Ofx. Хотя Gfx подобен Mfx в своей эффективности против туберкулеза, он вызывает серьезные случаи гипогликемии, гипергликемии у больных с впервые выявленным диабетом. Если применяется Gfx, следует проводить тщательный мониторинг и диспансерное наблюдение. Lfx в настоящее время является предпочитаемым фторхинолоном из-за его сравнимой активности с Mfx а также относительно низкой ценой в сравнении с Mfx.

Группа 4. Пероральные бактериостатические ПТП второго ряда

Лекарственные средства попадают в четвертую группу на основе предполагаемой восприимчивости, лекарственного анамнеза, эффективности, особенностей побочного действия. Современная рекомендация заключается в том, что при лечении больных МЛУ-ТБ, следует применять протионамид. Кроме того, следует подключать либо циклосерин (CS) или PAS.

Протионамид имеет некоторую перекрестную резистентность с изониазидом. PAS не показывает никакой перекрестной резистентности с другими препаратами. Так как комбинация протионамида и PAS часто вызывает высокую степень желудочно-кишечных побочных действий и гипотиреоз, эти лекарственные средства обычно используются вместе только тогда, когда необходимы три препарата четвертой группы: протионамид, циклосерин и PAS. Теризидон (Trd) содержит две молекулы циклосерина и иногда используется вместо него и считается эффективным, хотя прямых исследований для сравнения этих двух препаратов не проводилось.

Группа 5. Противотуберкулезные препараты с неясной эффективностью (не рекомендуемые ВОЗ для регулярного применения больным МЛУ-ТБ)

ВОЗ не рекомендует регулярное использование препаратов группы 5 для лечения ЛУ-ТБ, потому что их вклад в эффективность множественной лекарственной схемы лечения не ясен. Несмотря на то, что они показали некоторую активность вне организма или на опытных животных, существует мало доказательств их эффективности для лечения ЛУ-ТБ у человека. Большинство из этих препаратов дорогостоящие и в некоторых случаях требуют внутривенного введения. Однако, они могут использоваться в тех случаях, когда невозможно составить адекватную схему лечения с лекарственными средствами из групп 1-4. Если ситуация требует применения препаратов пятой группы, современная рекомендация использовать, по крайней мере, два препарата из этой группы, учитывая ограниченные знания об их эффективности. Хотя тиацетазон (Thz) является лекарственным средством с известным действием против туберкулеза, он помещается в группу 5, потому что его роль в лечении ЛУ-ТБ не достаточно хорошо установлена. Thz имеет перекрестную резистентность с некоторыми другими противотуберкулезными препаратами и в целом является слабым бактериостатическим препаратом. Thz не рекомендуется к применению у ВИЧ-положительных больных, принимая во внимание серьезный риск побочного действия, которое может вызвать синдром Стивенса-Джонсона и смерть. Многие специалисты считают, что высокодозированный изониазид все еще можно применять при наличии устойчивости к низким концентрациям изониазида, хотя он не рекомендуется при высокодозированной резистентности (>1% бактерий, устойчивых к 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ И).

Линезолид (Lzd) имеет небольшую бактериоцидную активность на МБТ и его эффективность при лечении МЛУ-ТБ была изучена только на маленьких когортах больных. Его использование лимитировано из-за высокой цены и побочных явлений (невропатия и подавление костного мозга).

Клофаземин (Cfz) используют во многих странах при лечении туберкулеза. Механизм действия ещё не полностью понятен. Побочные явления — фоточувствительность, изменение окраски кожи, желудочно-кишечные побочные действия.

Карбапенемы (имипинем и меропенем) — имеют *in vitro* противотуберкулезную активность а также некоторую клиническую эффективность. Их использование лимитировано из за высокой цены, внутривенное введение и лимитированный клинический опыт.

Амоксициллин потенцированный клавуланатом (Amx/Clv) — *M. Tuberculosis* устойчивый к бэта-лактамазам, но возможно, это можно побороть при добавлении клавуланата. Кларитромицин (Clr) не считают эффективным против туберкулеза. Имеется мало данных его использования при ТБ.

Препараты 5 группы должны быть использованны в следующей очерёдности: Клофаземин (Cfz), Амоксициллин потенцированный клавуланатом (Amx/Clv), Линезолид (Lzd), Карбапенемы, тиацетазон (Thz); Кларитромицин (Clr).

Новые препараты

Бедаквилин/Сиртуро (Bedaquiline/Sirturo) — бактерицидный ПТП, ингибирует синтез АТФ МБТ. ВОЗ одобрил его использование в 2013 году. Основное побочное явление - пролонгация интервала QT на ЭКГ.

Деламанид (Delamanid) - бактерицидный ПТП, ингибируют синтез миколовой кислоты. Нужна дальнейшая апробация препарата.

Для адекватной терапии ЛУ туберкулеза большое значение имеется правильная дозировка химиопрепаратов с учетом веса, возраста, сопутствующих заболеваний. В таблице № 6 приведены дозировка противотуберкулезных препаратов, которые используются для лечения ЛУ туберкулеза.

Завершение приема инъекционного препарата. Схема лечения МЛУ ТБ включает две фазы: первая представляет

собой период, в течение которого проводятся инъекции лекарственных средств, не предусмотренные на последующей второй фазе лечения. Рекомендуемая длительность применения инъекционного препарата, или интенсивной фазы, определяется конверсией культуры. Применение инъекционного препарата должно продолжаться, как минимум, шесть месяцев и минимум два месяца после того, как у больного впервые было отмечено и остается отрицательным мазок и культура.

Таблица-5

Классификация препаратов и принципы выбора их для лечения ЛУ-ТБ (ВОЗ, 2012)

Группа препарата	Лекарственные средства (сокращения)	Принципы
Группа 1 Пероральные ПТП первого ряда	Изониазид* (H); Рифампицин* (R); Этамбутол (E); Пиразинамид (Z)	Начинайте с любых препаратов первого ряда, которые имеют надежную, или почти надежную, эффективность. Если к препарату первого ряда имеется высокая вероятность устойчивости, не используйте его. Пиразинамид должен быть включен, по крайней мере, в интенсивную фазу лечения.
Группа 2 Инъекционные ПТП	Канамицин (Km); Амикацин (Am); Капреомицин (Cm); Стрептомицин (S)	Каждому больному должен быть выписан один инъекционный препарат. Подключайте инъекционный препарат, основываясь на ТЛЧ и истории лечения. Избегайте назначения стрептомицина, даже если тест подтверждает его восприимчивость, из-за высокого уровня резистентных штаммов ЛУ-ТБ и высокой степени ототоксичности. Обычно выбирают канамицин из-за его хорошего опыта применения. Канамицин и амикацин очень похожи (оба являются аминогликозидами) и имеют высокий уровень перекрестной резистентности; если штамм оказывается резистентным к КМ и/или АМ, тогда следует применять капреомицин.

<p>Группа 3 Фторхинолоны</p>	<p>Офлоксацин (Ofx); Левифлоксацин (Lfx); Моксифлоксацин (Mfx)</p>	<p>Подключайте фторхинолоны, основываясь на ТЛЧ и истории лечения. Так как Lfx или Mfx считаются более эффективными против МБТ, чем Ofx, Lfx в настоящее время является фторхинолоном выбора. Рекомендуется применение фторхинолона более высокого поколения. В случае подозрения на ШЛУ-ТБ, назначайте Lfx или Mfx, но не полагайтесь на него, как на одно из основных лекарственных средств.</p>
<p>Группа 4 Пероральные бактериостатические ПТП второго ряда</p>	<p>Протионамид (Pto); Этионамид (Eto); Циклосерин** (Cs); Пара-аминосалициловая кислота (PAS)</p>	<p>Добавляйте препараты, основываясь на предполагаемой, лекарственной устойчивости, истории приема ПТП, эффективности, профиле побочных действий.</p> <p>При лечении больных МЛУ-ТБ, следует использовать, Pto (или Eto) из-за его доказанной эффективности и низкой стоимости.</p> <p>CS, как правило, используется в сочетании с Pto или Eto</p> <p>Начинать применение Pto или Eto следует с малой дозы (250 мг) в течение нескольких дней, а затем постепенно увеличивать до полной дозы.</p> <p>Так как комбинация Pto или Eto с PAS вызывает высокую степень побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом, эти два препарата обычно используются вместе только, когда необходимо применение всех трех препаратов группы 4.</p> <p>Если необходимо, добавить третий препарат, например, в случае ШЛУ-ТБ, следует применять PAS. Он имеет много побочных эффектов для желудочно-кишечного тракта, и микрогранулы (от Jacobus) требуют холодную цепь для хранения (хранение в холодильнике), что делает PAS менее удобным для применения.</p> <p>ТЛЧ для препаратов данной группы</p>

		не стандартизованный. Основывайте выбор на истории лечения, профиле побочного действия и стоимости.
Группа 5 ПТП с неясной эффективностью (не рекомендуются ВОЗ для регулярного применения у больных с МЛУ-ТБ)	Клофизимин (Cfz); Амоксицилин / Клавуланат (Amx/Clv); Кларитромицин (Clr); Линезолид (Lzd) Тиоацетазон (Thz)	Добавляйте препараты этой группы, если нет четырех эффективных препаратов из групп 1–4. Если необходимы препараты этой группы, рекомендуется добавлять, по крайней мере, два. ТЛЧ для препаратов данной группы не стандартизованный.
Новые ПТП	Bedaquiline (Sirturo) Delamanid	Бактерицидные ПТП. ВОЗ одобрил Sirturo использование в 2013 году. Их роль в лечение ТБ и ЛУ-ТБ не ясна

Примечания. *Применяются больными, которые восприимчивы к *H* и/или *R* (только лекарственно-устойчивый туберкулез)
**Витамин *B*₆ (пиридоксин) должен выписываться всем пациентам, получающим *CS* для предотвращения побочных неврологических эффектов, 50мг на каждые 250 мг циклсерина. Также полезно для больных, которые принимают алкоголь и получают *H*.

Таблица-6

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

Препарат (форма выпуска)	< 33кг	33-50 кг	51-60кг	>60кг
Этамбутол (100,400мг)	25 мг/кг	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Пиразинамид (500мг)	30-40 мг/кг	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
Канамицин (ампулы 1г)	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин (ампулы 1г)	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин (ампулы 1г)	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

Ципрофлоксацин (250,500, 750мг)	20-30 мг/кг	1500 мг	1500 мг	1500 мг
Офлоксацин (200,300,400мг)	Обычно доза для взрослых больных МЛУ-ТБ 800мг	800 мг	800 мг	800 мг
Левифлоксацин (250,500мг)	Обычно доза для взрослых больных МЛУ-ТБ 750 мг	750 мг	750 мг	750 мг
Моксифлоксацин (400мг)	Обычно доза для взрослых больных МЛУ-ТБ 400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид (250мг)	15- 20мг/кг	500 мг	750 мг	1000мг
Циклосерин (250мг)	15 мг/кг	500 мг	750 мг	1000мг
ПАСК (пакетики по 4 г. PASER)	150мг/кг	8 г	8 г	8 г

Использование индивидуализированного подхода, который учитывает культуры, мазки, рентгенограмму и клинический статус больного, также может помочь в решении продолжать прием инъекционного препарата дольше, чем рекомендовалось выше, особенно в случае, если картина восприимчивости больного неизвестна, эффективность препарата (препаратов) вызывает сомнение или присутствует экстенсивное или двустороннее легочное заболевание. У больных ШЛУ-ТБ, особенно в случае чувствительности, по крайней мере, к одному из инъекционных препаратов второго ряда, инъекционный препарат должен применяться до окончания схемы лечения, если возможно.

Также может рассматриваться возможность дробной инъекционной терапии (три раза в неделю после первых 3-6 месяцев каждодневного приема) для больных, которые получают инъекционный препарат уже длительное время, при возрастании риска токсичности.

Продолжительность лечения. ВОЗ рекомендует в руководстве 2011. г. продолжительность лечения больных с МЛУ-ТБ не менее 20 месяцев с интенсивной фазой минимум 8 месяцев. Фаза продолжения должна продолжаться 12-18 месяцев после конверсии. Существует связь между успехом лечения и общей продолжительностью лечения и длительностью начальной фазы. По имеющимся данным, относительный риск отмечается между 21,5 и 24,5 месяцем всего лечения и 7 и 8,5 месяцем начальной фазы лечения. Для большинства больных предполагается такая продолжительность лечения, но в некоторых случаях она может быть больше (до 30 месяцев) в зависимости от успеха применяемой терапии.

Внелегочная форма туберкулеза. Внелегочная форма ЛУ-ТБ лечится согласно той же стратегии и с той же продолжительностью, что и лечение легочной формы ЛУ-ТБ. Если у больного отмечаются симптомы, предполагающие проблемы с центральной нервной системой, и этот больной инфицирован ЛУ-ТБ, в схеме лечения следует применять лекарственные средства, которые адекватно воздействуют на центральную нервную систему. R, H, Z, Pto/Eto и CS имеют хорошую степень проникновения в спинномозговую жидкость; KM, AM и CM обладают таким свойством только при наличии менингеального воспаления; PAS и E имеют плохую степень проникновения, либо не имеют вообще. Фторхинолоны имеют непостоянную степень проникновения в спинномозговую жидкость, причем лучшие показатели дают фторхинолоны более позднего поколения.

Лечение ШЛУ-ТБ. Существуют очень ограниченные данные относительно различных клинических методов лечения ШЛУ-ТБ. Ниже приводятся современные рекомендации ВОЗ по управлению лечением больных с подтвержденным, или предполагаемым диагнозом ШЛУ-ТБ:

– Применение любых препаратов группы 1, которые могут быть эффективными;

– Применение инъекционного препарата, к которому восприимчив штамм, с учетом длительного использования (12 месяцев или, возможно, в течение всего лечения). Если имеется устойчивость ко всем инъекционным препаратам, рекомендуется применение одного лекарственного средства, которое больной не принимал никогда раньше;

– Применение фторхинолона более позднего поколения (Mfx);

– Применение всех препаратов группы 4, которые не использовались широко в предыдущей схеме лечения или любых препаратов, которые вероятно являются эффективными;

– Применение двух или более препаратов из группы 5;

– Изучение возможности лечения с использованием изониазида в высоких дозах, если низкий уровень устойчивости подтверждается документально;

– Рассмотрение дополнительного хирургического вмешательства в случае локализованного поражения легкого (заболевания);

– Обеспечение строгого соблюдения мер инфекционного контроля;

– Лечение ВИЧ-инфекции;

– Проведение всестороннего мониторинга и полного соблюдения указаний врача.

5.1. Лечение МЛУ-ТБ в особых ситуациях

Беременность. Все больные женщины детородного возраста должны быть протестированы на беременность перед началом терапии. Беременность не является противопоказанием для лечения активного ЛУ-ТБ, который представляет риск для жизни матери и плода. Тем не менее, всем небеременным женщинам, получающим лечение ЛУ-ТБ, необходимо использовать противозачаточные

средства ввиду потенциальных последствий для матери и плода в результате частых и тяжелых побочных реакций на препараты. Необходимо тщательно оценить состояние беременных пациенток, принимая во внимание срок беременности и тяжесть ЛУ-ТБ.

Необходимо:

- Так как большинство препаратов обладает тератогенным действием на плод в первый триместр, следует рекомендовать прерывание беременности:

- В случае отказа пациентки от прерывания беременности для лечения, используют три или четыре пероральных препарата с доказанной эффективностью против инфицирующего штамма, а затем подкрепить его инъекционным препаратом и, возможно, другими препаратами непосредственно в послеродовом периоде.

- Избегать инъекционные препараты во время беременности. В большинстве случаев не следует применять аминогликозиды в режимах лечения беременных больных, поскольку они могут быть особенно токсичны для развития органов слуха плода. Капреомицин также может представлять риск ототоксичности, но это инъекционный препарат выбора в том случае, когда нельзя избежать инъекционного препарата.

- Избегать применения этионамида/протионамида в связи с возможным риском тошноты и рвоты, а также тератогенного воздействия.

Грудное вскармливание. Кормящая грудью женщина с активным ЛУ-ТБ должна получить полный курс противотуберкулезного лечения. Своевременное и правильное применение химиотерапии является наилучшим путем предотвратить передачу туберкулезной бациллы ее ребенку. У кормящих матерей большинство противотуберкулезных препаратов будут обнаруживаться в грудном молоке в концентрациях, равных только незначительной доле терапевтической дозы, используемой для младенцев. До сих пор не было установлено никаких воздействий ПТП на младенцев вследствие лечения матери. Тем не менее, при наличии ресурсов и обученных медработни-

ков, рекомендуется предоставить варианты молочных смесей в качестве альтернативы грудному вскармливанию.

Мать и ее ребенок не должны быть полностью разделены. Тем не менее, если у матери положительный результат анализа мазка мокроты, уход за ребенком должен, если это возможно, быть оставлен членам семьи до тех пор, пока мать не станет отрицательной по мазку мокроты. Когда мать и младенец находятся вместе, они должны находиться в хорошо проветриваемых помещениях или на открытом воздухе. Мать должна надевать хирургическую маску или респиратор типа N-95 до тех пор, пока ее результат мокроты не станет отрицательным.

Сахарный диабет. Наличие сахарного диабета может усилить побочные воздействия противотуберкулезных препаратов, в особенности нарушение почечной функции и периферическую нейропатию. Оральные гипогликемические вещества не противопоказаны во время лечения ЛУ-ТБ. Во время лечения ЛУ-ТБ может потребоваться повысить дозу гипогликемических препаратов. Применение Eto или Pto может затруднить контроль уровня инсулина. Следует чаще проверять уровни креатинина и калия, зачастую еженедельно в течение первого месяца, а затем как минимум ежемесячно.

Почечная недостаточность. В начале лечения следует провести анализ уровня азота мочевины крови и креатинина, и следить за этими показателями регулярно на протяжении всего курса лечения ЛУ-ТБ, в особенности, когда больные получают парентеральную терапию. Аминогликозиды и капреомицин являются нефротоксичными веществами. Больные, в анамнезе которых имеется почечное заболевание (включая сопутствующие состояния, такие как ВИЧ, диабет и васкулиты), преклонный возраст (более 59 лет), длительное применение ибупрофена или какие-либо почечные симптомы, низкий индекс массы тела, должны наблюдаться более внимательно. Поскольку нарушения кислотно-щелочного и водно-солевого баланса являются серьезными осложнениями почечной недостаточности, необходимо по возможности, избегать каких-либо нефротоксичных препаратов. В случае тяжелой

почечной недостаточности следует приостановить парентеральную терапию в целом и рассмотреть возможность госпитализации. Тактика ведения данного состояния включает поддерживающий уход с коррекцией нарушения водно-солевого баланса и объема. В таких случаях рекомендуется привлечь нефролога.

Гепатиты. Противотуберкулезные препараты, вызывающие гепатит включают H, R, Z, E, Eto/Pto, PAS, B1q и фторхинолоны. Из этих трех рифампицин имеет наименьшую вероятность вызвать гепатоцеллюлярные повреждения, хотя он вызывает холестатическую желтуху. Пиразинамид является наиболее гепатотоксичным из трех препаратов первого ряда. Другими этиологическими факторами являются инфекции (например, вирусы гепатитов А, В, С, D, Е; цитомегаловирус, лептоспироз, вирус Эпштейна-Барра, вирусы простого герпеса, желтой лихорадки и краснухи), злоупотребление алкоголем, а также прием некоторых других лекарственных средств (например, противоэпилептических препаратов, парацетамола, ацетаминофен, сульфамидных препаратов, эритромицина).

Рекомендуется регулярная проверка функционального состояния печени, и в первые месяцы проведения терапии может наблюдаться незначительное преходящее повышение уровня трансаминаз в сыворотке. Незначительное повышение трансаминаз часто является допустимым. Многие клиницисты не приостанавливают лечение до тех пор, пока уровень трансаминаз (АЛТ and АСТ) для бессимптомных пациентов не превысит норму в 5 раз. Более чувствительный индикатор функционального состояния печени это уровень АЛТ. Повышение АСТ может указывать на отклонения в мышцах, сердце, или в почках. Если АЛТ больше повышена чем АСТ, то это ссылает на воспаление печени.

После нормализации уровня трансаминаз, необходимо постепенно возобновить противотуберкулезную терапию, последовательно добавляя новый препарат каждые три-четыре дня, постоянно контролируя уровень трансаминаз в сыворотке перед добавлением каждого нового

препарата. Если найден препарат, который вероятнее всего вызвал гепатит, он отменяется и надо заменить его на менее гепатотоксический препарат.

В целом, больные с хроническим заболеванием печени не должны принимать Z. Все другие препараты использовать можно, но рекомендуется внимательно следить за ферментами печени. В некоторых случаях возможно отложить противотуберкулезное лечение до тех пор, пока не будет устранена проблема острого гепатита. В других случаях, когда ЛУ-ТБ необходимо лечить во время острого гепатита, самым безопасным вариантом будет комбинация четырех не гепатотоксичных препаратов. Во время лечения рекомендуется проводить плановый скрининг сывороточных проб печени.

Результаты лечения ЛУ туберкулеза оцениваются согласно критериям ВОЗ (таблице 7).

Таблица-7

Исходы лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза

Результат лечения	Определение
Излечение	Лечение завершено, без признаков безуспешного лечения и при наличии трех или более последовательных отрицательных посевов, сделанных с перерывом, по меньшей мере, в 30 дней после интенсивной фазы лечения. ^a
Лечение завершено	Лечение завершено, без признаков безуспешного лечения, но без данных о том, что с перерывом, по меньшей мере, в 30 дней после интенсивной фазы лечения три или более последовательно сделанных посевов имели отрицательные результаты. ^a
Безуспешное лечение	Лечение прекращено или требуется замена по меньшей мере двух противотуберкулезных препаратов в постоянной схеме лечения вследствие: - отсутствия негативации ^b к концу интенсивной фазы ^a , или - бактериологической риверсии ^b на поддерживающей фазе лечения после достижения негативации ^b , или

	<ul style="list-style-type: none"> - данных, свидетельствующих о наличии дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда, <i>или</i> - нежелательная лекарственная реакция (НЛР)
Умер	Больной туберкулезом, который умер вследствие любых причин во время курса терапии.
Потерян для последующего врачебного наблюдения	Больной туберкулезом, лечение которого было прервано на 2 месяца подряд или более (ранее эта категория называлась «отрыв от лечения»).
Результат не оценен	Больной туберкулезом, которому не установлен результат лечения. (Сюда входят случаи, «переведенные» в другое медицинское подразделение, и чьи результаты лечения неизвестны)
Успешное лечение	Сумма результатов «излечен» и «лечение завершено».

Негативация (изменение положительного результата на отрицательный): считается, что у культуры произошла негативация, когда у двух посевов подряд, сделанных с перерывом, по меньшей мере, в 30 дней, получены отрицательные результаты. В таком случае датой негативации считается дата сбора образца для первого отрицательного посева.

Реверсия (изменение отрицательного результата на положительный): считается, что у культуры произошла реверсия, когда после первоначальной негативации у двух посевов подряд, сделанных с перерывом, по меньшей мере, в 30 дней, получены положительные результаты. С целью определения «Безуспешного лечения» реверсия принимается во внимание, только если она происходит на поддерживающей фазе.

Важным фактором успешного лечения и профилактики побочных явления от химиопрепаратов у больных с ЛУ туберкулезом является проведение своевременного повтора клинических, биохимических и микробиологических анализов. Рекомендации ВОЗ по мониторингу лабораторных тестов у больных с ЛУ туберкулезом и получающих лечения. приводится (в таблице 8).

Таблица-8

Лабораторные исследования для пациентов с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза

	Непосредственно перед началом лечения	Интенсивная фаза								Поддерживающая фаза			
		1 м-ц	2 м-ц	3 м-ц	4 м-ц	5 м-ц	6 м-ц	7 м-ц	7+X м-ц	Ежемесячно	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	
Мазок мокроты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Налие	X												
Посев ^н	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Тест на ЛЧ ^н	X				X		X					X	
Калий *	X	X		X		X		X					
Креатинин *	X	X		X		X		X					
АЛТ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
ГГТ							X						X
ОАК	X	Повторять ежемесячно											
Рентген легких	X			X			X						X
Гепатит В	X	Повторять только по показаниям											
Гепатит С	X												
Тест на беременность	X												
Тест на ВИЧ	X												
Исследование остроты зрения	X		Только если пациент принимает этамбутол										
				X			X					X	
Аудиометрия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Психосоциальная поддержка	X			X			X					X	
Вес	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Оценка фтизиатром побочных действий		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Глюкоза крови	X	Повторять только по показаниям. Для пациентов с диабетом – регулярный контроль, согласно рекомендациям эндокринолога											

Контрольные визиты после успешного завершения лечения: 3 месяца, 6, 12 и 24 месяцев после завершения лечения. Участковые фтизиатры проводят контрольную оценку клинического состояния пациента. При подозрении на рецидив (ухудшение клинического состояния, стойкие симптомы туберкулеза- кашель, повышенная температура, кровохарканье, потеря веса) отправить образец мокроты на микроскопию, посев и тест на ЛЧ и провести рентгенографию грудной клетки.

Опыт длительного применения ПТП второго ряда у детей ограничен. При составлении режима лечения необходимо тщательно взвешивать степень риска и возможную пользу от применения каждого препарата. Крайне важно проведение бесед с пациентом и членами его семьи, особенно в самом начале лечения. Поскольку МЛУ-ТБ представляет собой угрозу для жизни, нет препаратов, которые были бы абсолютно противопоказаны детям. Дозы препаратов определяют в зависимости от веса ребенка.

Режим лечения больных с подозрением на или с подтвержденным диагнозом ЛУТЛ:

1. Все решения, связанные с лечением ЛУ формы туберкулеза, все режимы лечения и дозировка ПТП должны быть утверждены на врачебном консилиуме или ЦВКК.

2. Стратегия лечения формы туберкулеза с МЛУ-ТБ: Начинать лечение согласно стандартной схемы лечения, а затем по мере получения полной картины лекарственной чувствительности перейти на индивидуализированный режим лечения.

Стандартная схема лечения МЛУ-ТБ

Стандартная схема лечения должна состоять из пиразинамида, этамбутола, фторхинолона, инъекционного препарата второго ряда, протионамида, циклосерина и ПАСК. Выбор фторхинолона и инъекционного препарата основывается на картине лекарственной чувствительности предполагаемого источника заболевания, если он известен. Если картина лекарственной чувствительности источника заболевания (ещё) не известна, схема должна состоять не менее, чем из 4 препаратов. Режим химиотерапии определяется по решению консилиума или ЦВКК.

Индивидуализированная схема лечения МЛУ-ТБ

Индивидуализированная схема лечения должна состоять по меньшей мере из пиразинамида, фторхинолона, инъекционного препарата второго ряда, протионамида и циклосерина. Этамбутол вводится в режим лечения, если больной ранее не принимал его. ПАСК вводится в режим лечения только в том случае, если полная картина ТЛЧ больного (или его тесных контактов) показывает устойчи-

вость к инъекционным препаратам второго ряда и/или фторхинолону (форма туберкулеза с ШЛУ). Нарастание устойчивости может иметь место после сдачи больным образца мокроты, поэтому при определении индивидуализированного режима лечения необходимо принимать во внимание любое лечение, предписанное после сбора диагностического образца мокроты для проведения ТЛЧ. При выборе препаратов необходимо руководствоваться результатами ТЛЧ.

Продолжительность лечения детей с МЛУ ТБ. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания, но в большинстве случаев составляет минимум 12 месяцев после последнего положительного результата культурального исследования, и общая продолжительность составляет 18–24 (или больше) месяца.

Таблица-9

Рекомендуемые дозы препаратов 2 ряда для лечения МЛУ-туберкулеза у детей

Препарат	Рекомендуемая доза	Форма выпуска и дозировка
Амикацин	15-30 мг/кг раз в день	Ампула 2мл 250 мг/мл
Капреомицин	15-30мг/кг раз в день	Флакон 1 г
Канамицин	15-30мг/кг раз в день	Флакон 1 г
Левифлоксацин	7.5-10 мг/кг раз в день (дети <5 лет в два приема)	250 мг
Моксифлоксацин	7.5-10 мг/кг раз в день	400 мг
Протионамид	15-20 мг/кг раз в день	Таблетка 250 мг
Циклосерин	10-20 мг/кг раз в день	Капсула 250 мг
ПАСК (Пара-аминосалициловая кислота)	200-300 мг/кг в 2 приема	Пакетик 4 г
Клофазимин	2-3 мг/кг раз в день	Капсула 50 мг, 100 мг
Линезолид	20мг/кг 2 раза в день детям <10лет, 300мг ежедневно детям весом >10кг	Таблетка 600мг, суспензия 100мг/5мл
Амоксициллин/клавулоновая кислота)	Амоксиллин 80мг/кг	различные формы

Если дозы препаратов определены правильно, у детей редко наблюдаются серьезные побочные эффекты даже при применении наиболее токсических ПТП второго ряда, включая этионамид и фторхинолоны (таблица-9).

Детей с МЛУ-ТБ следует лечить ПТП первого ряда, к которым обнаруженный штамм МБТ чувствителен, включая стрептомицин, этамбутол и пиразинамид. Этамбутол обладает бактерицидной активностью в высоких дозах, поэтому для детей с МЛУ-ТБ дневная доза этого препарата должна составлять до 25 мг/кг.

5.2. Частота и характер побочных эффектов при приеме препаратов резервного ряда

В лечении полирезистентного туберкулеза легких используется большой арсенал лекарственных средств, какого нет для лечения ни одного другого инфекционного заболевания. Количество противотуберкулезных препаратов, которые используются в современных рекомендациях экспертов ВОЗ по лечению полирезистентного туберкулеза, достигает до 7-9 и необходим длительный период приема препаратов (18-24 месяцев). Однако, применение химиопрепаратов, нередко осложняется побочными реакциями (ПР), что в значительной мере затрудняет соблюдение основных принципов химиотерапии и ухудшают результаты лечения. Частота побочных реакций у больных туберкулезом легких при наличии ЛУ к химиопрепаратам колеблется от 45,3% до 72,4% (Мишин В.И. , 2007). Частота и характер ПР при туберкулезе связаны с особенностями биотрансформации лекарств, дозой препарата, способами их введения, наличия сопутствующих заболеваний.

Побочные реакции при туберкулезе легких могут проявляться со стороны любых органов: кожи, нервной системы, ЖКТ, печени, почек и т.д. (таблица 10).

Побочные реакции, которые возникают в процессе лечения, осложняют течение туберкулеза, удлиняют сроки стационарного лечения, способствуют хронизации. Своевременное выделение среди больных, лиц предрасположенных к развитию побочных реакций, внесение коррекции в лечение в целях профилактики ПР всегда оставалось в центре внимания исследователей. Как видно из таблицы 10 наиболее частыми проявлениями ПР были нарушения

со стороны ЖКТ, гематологические эффекты, нарушения со стороны почек, изменения со стороны электролитного обмена, изменения со стороны ЦНС. Большинство ПР возникают впервые 2-3 месяца лечения, в поздние сроки развиваются ПР со стороны ЦНС и системы кровообращения.

Наиболее часто ПР вызывают ПАСК, капреомицин, протионамид, канамицин, амикацин, циклосерин, офлоксацин.

Таблица-10

Частота и характер ПР от химиопрепаратов у больных ЛУТЛ (ЛивчанеЭ., 2003)

Характер ПР	Число больных с ПР в %	Число больных, которым из за ПР отменены ПТП в %
Нарушения со стороны ЖКТ	44,9	7,1
Нарушение со стороны печени	9,4	2,4
Нарушения со стороны почек	17,7	-
Нарушение электролитного обмена	13,7	1,2
Аллергические реакции	12,6	3,5
Кожные реакции неаллергического характера	4,7	1,6
Нарушения со стороны ЦНС	13,8	3,1
Нарушение со стороны периферической крови	1,2	0,4
Нарушения со стороны ССС	2,4	-
Артропатии	8,3	0,8
Нарушения зрения	0,4	1,2
Гипотериреодизм	4,7	1,2
Гематологические эффекты	22,8	2,4

Очень важно проводить своевременную диагностику и коррекцию ПР при лечении ЛУТЛ, так как отмена препаратов, перерывы в лечении негативно отразятся на эффективности лечения. В таблице 11 представлены методы коррекции ПР у больных ЛУТЛ.

Наиболее часто у больных с ЛУТЛ наблюдается неврологические нарушения. Наиболее часто нейротоксическое действие ПТП проявляет циклосерин, далее фторхинолоны и тиамиды. Препараты группы аминогликозидов переносятся удовлетворительно. В редких случаях, отмечено поражение VIII пары черепно мозговых нервов. Также наиболее часто у больных ЛУТЛ отмечены ПР со стороны ЖКТ-диспепсические нарушения в виде тошноты, рвоты, дискомфорта в области желудка, диареи. Особенно часто эти нарушения вызывают тиамиды и фторхинолоны. Так, например у 100% больных принимавших протионамид, отмечены токсические реакции в виде диспепсических нарушений и токсического гепатита.

Общие принципы профилактики ПР у больных ЛУТЛ заключается :

1. Медикаментозное лечение, особенно впервые выявленных больных ЛУТЛ, следует начинать лечение в условиях стационара, чтобы адаптация больного к ПТП происходило под контролем медицинских работников.

2. Выбор схемы лечения и его соблюдение должно обеспечиваться мониторингом ПР на всех этапах лечения с учетом анамнеза, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, систематическим исследованием функциональных состояний печени, почек.

3. ПТП необходимо назначать с учетом возраста и массы тела.

4. Необходимо выявлять и проводить полноценное лечение сопутствующих заболеваний у больных ЛУТЛ.

5. Существенным моментом в профилактики ПР является соблюдение режима, правильного образа жизни, питания, отсутствие стрессовых факторов.

6. Особое место в лечении и профилактики ПР у больных ЛУТЛ занимает лечебное питание, богатая белками, углеводами, микроэлементами.

Только правильно подобранный рацион с координированным сочетанием всех пищевых элементов позволяет проводить комбинированную химиотерапию с меньшим числом побочных реакций и снимает многие вопросы дополнительного назначения медикаментозных средств.

Профилактика ПР у больных ЛУТЛ (Хаудамова Г.А. и соавт., 2004)

№	Препарат	Характер ПР	Меры профилактики
1.	Аминогликозиды: Канамицин, амикацин, ка- преомицин, ка- поцин, капостат	Ототоксичность, потеря слуха, головокружение, нефротоксические реакции, электролитные нарушения, гепатит, аллергический дерматит	Исследование функции почек, слуха (аудиограмма), контроль электролитов и мочевины, ЭКГ, назначение аспаркама, витаминов группы В, магне В6, патотената кальция 0,2-0,4 x 2 раза в сутки
2.	Тизамиды: Этионамид, протионамид	Диспепсические нарушения, металлический привкус, отрыжка сероводородом, галлюцинации, депрессия, гипогликемия, гепатит, гинеккомастия, нарушения менст- руального цикла, головные боли, периферическая наейропатия	Назначение ферментов поджелудочной железы (фестал, креон, энзитал), назначение H ₂ – гистаминновых рецепторов, блокаторов, контроль за АЛТ, АСТ, при наличии клиники назначения витаминов групп В.
3.	Фторхинолоны: Локсоф, заноцин, таваник	Диспепсические реакции (отсутствие аппетита, тошнота, рвота). Неврологические симптомы (головокружение, головная боль перепады настроения, конвульсии).	Противопоказаны беременным женщинам, детям, так как они вызывают задержку роста и повреждение хрящевых тканей. Избегать назначения с антацидными средствами, препаратами железа.
4.	Циклосерин	Головокружение, судорожный синдром, бессонница, спутанность сознания, депрессия, генерализо- ванные аллергические реакции, гепатит	Консультация психиатра, невропатолога. Малые транк-вализаторы (новопассит, настойка пиона), хлорпротиксен (элениум, валиум). Противопоказан больным с эпилепсией и психическими заболеваниями.

При выявлении побочных реакций от химиопрепаратов тактика лечения больных определяется возможностью сохранения схем и режимов химиотерапии, соответствующей лекарственной чувствительности МБТ.

Патогенетическое лечение нежелательных эффектов, возникающих в процессе химиотерапии, является важным компонентом лечения. При начальных и умеренных проявлениях ПР (отсутствие клинических признаков или субклинические нарушения, лабораторные сдвиги несколько превышают границу нормальных показателей) в большинстве случаев достаточно назначения корригирующих и симптоматических средств. Показано тщательное наблюдение и лабораторный контроль за дальнейшим течением возникших расстройств. При затяжном течении или остром варианте проявления ПР необходимо временная отмена препарата, назначение корригирующих и симптоматических средств. Возобновление лечения возможно после нормализации клинического состояния и лабораторных данных путем последовательного включения каждого препарата. У больных с рецидивами ПР неаллергического характера целесообразно изменить методы и пути введения химиопрепаратов.

Определяя режим химиотерапии, не следует отменять ПТП при первых симптомах побочных реакций в большинстве случаев их можно устранить. Своевременная диагностика и лечения ПР от химиопрепаратов и рациональное использование корригирующих средств и методов позволяют проводить комбинированную химиотерапию до клинического излечения.

5.3. Хирургическое лечение ЛУ туберкулеза

Применения химиотерапии препаратами 2 ряда у впервые выявленных больных с ЛУ позволяет добиться прекращения выделения МБТ в 93,8% случаев, а у хроников — в 75% случаев. Между тем у 15-20% больных с ЛУ не удается добиться абациллирование и у них часто возникает необходимость хирургического лечения (Кариев Т.М и соавт., 2012).

Хирургическое лечение показано у всех больных ЛУТЛ. Предоперационная подготовка включает химиоте-

рапию резервными ПТП, современными антибиотиками широкого спектра, экстракорпоральную детоксикацию, использование методов местного лечения (пункции, дренирование каверн), этапную дозированную кавернотомию, торакопластику, экстраплевральный пневмолиз с активным использованием современных технических средств и препаратов (лазеры, УФО, низко частотный ультразвук, озон, плазма и др.).

Плановые оперативные вмешательства проводят, когда достигнута определенная положительная клинорентгенологическая динамика и стабилизация процесса в легких. Если у больного с полирезистентностью МБТ может быть проведена только слабая химиотерапия из 2-3 ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ, оптимальное время для планового оперативного вмешательства показано в сроки от 3 до 6 мес. от начала лечения резервными ПТП (Репин Ю.Н., 2006).

По данным проф. Кариева Т.М (2011) резекционные и торакопластические операции способствуют оздоровлению 91,4% пациентов с хроническим и распространенным легочным МЛУ ТБ. Эффективность хирургического лечения МЛУ ТБ у больных на фоне адекватной терапии препаратами второго ряда составляет 98% и раза выше, чем у больных получавших только консервативный метод лечения. После хирургического вмешательства та же схема химиотерапии с учетом ЛУ МБТ должна быть использована в течение не менее 10 месяцев.

Таким образом, определение оптимальной тактики ведения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом является сложнейшей задачей современной фтизиатрии. Как показывает опыт стран достигших хороших результатов лечения туберкулеза, особенно МЛУ (ШЛУ туберкулеза) необходимо придерживаться Национальной программы лечения, ведения больных туберкулезом разработанный специалистами адаптированный к условиям этой страны. Огромное значение имеет медикаментозное обеспечение качественными препаратами и их без перебойное обеспечение.

VI ГЛАВА. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ТЕСТЫ:

1. Укажите виды ЛУ МБТ:

- А) монорезистентность
- Б) полирезистентность
- В) мультирезистентность
- Г) суперрезистентность
- Д) все ответы правильные

2. МЛУ ТБ это форма туберкулеза —

- А) когда имеется ЛУ к одному химиопрепарату
- Б) когда имеется ЛУ к двум химиопрепаратам
- В) когда имеется ЛУ к рифампицину и изониазиду
- Г) когда имеется ЛУ ко всем химиопрепаратам основного ряда
- Д) когда имеется ЛУ ко всем основным и резервным химиопрепаратам

3. Укажите виды ЛУ у больных туберкулезом:

- А) первичная
- Б) вторичная
- В) приобретенная
- Г) наследственная
- Д) все ответы правильные

4. Основная причина развития ЛУ МБТ-

- А) позднее выявление ТБ
- Б) неадекватное лечение ТБ
- В) нарушение режима лечения
- Г) сопутствующие заболевания
- Д) все ответы правильные

5. Причина роста МЛУ в Европе-

- А) суперинфекция
- Б) пандемия ВИЧ инфекции
- В) экономический кризис
- Г) миграция
- Д) ухудшение экологии

6. Группе риска заболевания ЛУ ТБ относятся:

- А) лица, состоящие в контакте с больным с ЛУ ТБ
- Б) медицинские работники
- В) осужденные лица
- Г) мигранты
- Д) ВИЧ инфицированные
- Е) все ответы правильные

7. Наиболее часто ЛУ МБТ наблюдается при:

- А) очаговом туберкулезе
- Б) инфильтративном туберкулезе
- В) экссудативном плеврите
- Г) фиброзно — кавернозном туберкулезе
- Д) цирротическом туберкулезе

8. Сохранение выделения МБТ через 3 месяца интенсивной фазы лечения по 2 категории ДOTS свидетельствует:

- А) о регрессе
- Б) о прогрессировании
- В) о стабилизации
- Г) о наличии ЛУ МБТ к химиопрепаратам
- Д) о рецидиве туберкулеза.

9. «Золотым стандартом» в диагностике ЛУ туберкулеза является:

- А) микроскопия мазка мокроты
- Б) метод флотации
- В) биологический метод
- Г) культуральный метод
- Д) люминисцентная микроскопия.

10. Какой патологический материал подлежит культуральному методу исследования?

- А) мокрота
- Б) БАЛЖ
- В) выделения из различных органов
- Г) биопсийный материал
- Д) все перечисленное

11. К ускоренным культуральным методам относится:

- А) посев на среду Леваштейна — Йенсена
- Б) применение аппарата ВАСТЕК-960.
- В) метод Hain test
- Г) методика Хперт МТВ/РИФ
- Д) все перечисленное.

12. Укажите сроки диагностики ТБ методом Xpert MTB/RIF:

- А) 8 недель
- Б) 6 недель
- В) 2 дня
- Г) 1 сутки
- Д) 2 часа

13. Укажите сроки определения ТЧЛ по Xpert MTB/RIF:

- А) 4-6 недель
- Б) 12 недель
- В) 2 дня
- Г) 2 часа
- Д) все ответы правильны.

14. Каким экспресс методом определяется ЛУ ТБ в РУЗ?

- А) Культуральный
- Б) ТБ - Биочип MDR
- В) Метод Xpert MTB/RIF
- Г) Hain test
- Д) Все ответы правильны.

15. Сроки лечения больных МЛУ ТБ -

- А) 6 месяцев
- Б) 12 месяцев
- В) 18 месяцев
- Г) 24 месяцев
- Д) 3 года

16. Причинами неудач в лечении МЛУ ТБ является:

- А) позднее выявление
- Б) нарушение схемы лечения
- Г) побочные реакции от ПТП
- Д) сопутствующие заболевания
- Е) все ответы правильны

17. Критерии эффективности лечения ЛУ ТБ является

- А) клиническое улучшение
- Б) стойкое абациллирование
- В) улучшение рентгенологической картины
- Г) нормализация лабораторных показателей со стороны периферической крови
- Д) все ответы правильны

18. К инъекционным препаратам резервного ряда относятся

- А) цефтриаксон
- Б) линкомицин
- В) капреомицин
- Г) стрептомицин
- Д) все ответы правильны

19. Какой фторхинолоновый препарат является более эффективным препаратом для лечения МЛУ ТБ?

- А) тетрациклин
- Б) офлоксацин
- В) ломефлоксацин
- Г) ципролет
- Д) все ответы правильны.

20. Какие стратегии лечения ЛУ ТБ существуют?

- А) эмпирическое
- Б) стандартное
- В) индивидуальное
- Г) комбинированное
- Д) все ответы правильны.

21. Укажите наиболее частый вид побочных реакций при применении циклосерина:

- А) поражение ЖКТ
- Б) поражение печени
- В) поражение слуха
- Г) депрессия
- Д) кожно – аллергическая реакция

22. Какой химиопрепарат наиболее нефротоксичен?

- А) циклосерин
- Б) ПАСК
- В) рифампицин
- Г) пиразинамид
- Д) аминоглиозиды

23. Какие особые ситуации не существуют при лечении ЛУ туберкулеза?

- А) беременность
- Б) гепатит
- В) ВИЧ
- Г) гипертония

Д) алкоголизм

24. Какой препарат не относится к группе резервных препаратов?

- А) изониазид
- Б) гатиофлоксацин
- В) ПАСК
- В) протионамид
- Г) капреомицин
- Д) этионамид

25. Минимальный сроки назначение инъекционных препаратов больным ЛУ туберкулезом:

- А) 3 месяца
- Б) 2 месяца
- В) 1 месяц
- Г) 6 месяцев
- Д) 12 месяцев

ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ:

1. Д; 2. В; 3. А, Б; 4. Б; 5. Б; 6. Е; 7. Г; 8. Г; 9. Г; 10. Д; 11. Б; 12. Г; 13. Г; 14. В; 15. Г; 16. Е; 17. Д; 18. В; 19. В; 20. Д; 21. Г; 22. Д; 23. Г; 24. А; 25. Г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больной с диагнозом: Диссеминированный туберкулез (хроническая форма, устойчивость к изониазиду и рифампицину), после интенсивной фазы переведен на поддерживающую фазу лечения

Схема лечения больного по стратегии ДOTS плюс в поддерживающей фазе ?

2. У больного впервые установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада БК+. ЛУ к НР.

По какой схеме больной должен получать лечение ?

3. Каков минимальный срок общей продолжительности лечения больного туберкулезом по DOTS plus?

4. После перенесенного «гриппа» у больного в течение 3-х месяцев сохраняется слабость, потливость, субфебрилитет, сухой кашель. Проведенное неспецифическая терапия не дает эффекта. Из анамнеза отец более МЛУ ТБ, сам больной 2 месяца назад освобожден из заключения.

Какой предварительный диагноз можно предположить и составте план обследования.

5. У больного 2 года назад выявлен диссеминированный туберкулез легких. Получил основной курс по I категории ДOTS. Месяц назад диагностирован рецидив туберкулеза легких.

По какой терапевтической категории стратегии ДOTS больной должен получать лечение и составте план обследования.

6. Поступил больной с диагнозом: Казеозная пневмония обоих легких. Выраженные симптомы интоксикации. В мокроте МБТ сплошь.

Составте план обследования больного.

7. Больной находится в непосредственном контакте с больным, у которого активный туберкулезный процесс в течение 2-х лет и лечатся по программе DOTS plus.

Тактика врача ПТД в отношении этого больного.

8. У больного симптомы интоксикации, кашель с мокротой в течении двух месяцев. Из анамнеза состоит в СПИД центре. Рентгенологически: в правом легком определяется кольцевидная тень 3x4 см с нечеткими контурами и единичными очагами отсева. В мокроте сплошь МБТ.

Ваш предварительный диагноз и составьте план обследования.

9. Больной состоит на учете ПТД в течение 10 лет. Отмечается - ЛСН, ДН, кахексия, кровохарканье, МБТ+.

Ваш предположительный диагноз и составьте план обследования.

10. У больного 50 лет при внешнем осмотре — «habitus phtizicus». Жалуется на слабость, недомогание, одышку, кашель с мокротой.

Какой предварительный диагноз можно предположить?

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Самойлова Г.А., Зимина В.Н и др. Лечение туберкулеза: Опыт прошлого, современное состояние и перспективы. // Проблемы болезней легких и туберкулеза. 2013. №2. С. 31-38.
2. Воробьева О.В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему/ /Сибирский медицинский журнал, 2008, №2. С. 5-8.
3. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу//Под редакцией Ю.Н. Левашова, М. Репина. Санкт-Петербург. 2005. С.505.
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной устойчивостью. Партнеры во имя здоровья.2003. С.173.
5. Лечение туберкулеза. Рекомендации. ВОЗ. 2011. С.179.
6. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Казеозная пневмония. – 2001. – 275с.
7. Репин Ю.М. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. - СПб, 2005. – 166с. .
8. Стрелис А.К., Стрелис А.А.,Анатасов О.В и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы ДOTS// Бюллетень м. Сибирской медицины. 2009. №1. С. 85-93.
9. Тилляшайхов М.Н. Тураев Л.Т. Обзор общенационального выборочного исследования устойчивости к противотуберкулезным препаратам//. Материалы тезисов научно практической конференции Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии. Ташкент, 2012. С.25-26.
10. Черноусова Л.И. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. // Проблемы болезней легких и туберкулеза. 2011. №11. С.58-66.
11. Убайдуллаев А.М. Сил. Тошкент, Фан, 2010. 606 б

12. Хауадамова Г.Т., Ракишев Г.Б., Джольдыбеков Т.С и др. Показание, противопоказание и побочные действие противотуберкулезных препаратов резервного ряда у больных с мультirezистентными туберкулезом при рецидивах и неудачах лечения / Методические рекомендации// Астана, 2004. С.27.

13. Falzon D., et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 // .Eur Respir J. 2011; 38 (3): 516

14. Espinal M.A. et al. Global Trends in Resistance to Antituberculosis Drugs // New. Engl J.Med. -2001.- Vol.344. - N 17. 1294-1303.

Интернет ресурсы

Туберкулез и легочные заболевания. Tubercle and lung disease // <http://www.ioatld.org>.

Страница Европейского центра по борьбе с туберкулезом // <http://www.ctcts.org/eurotb/>.

Еженедельные сводки эпидемиологии ВОЗ // <http://www.who.int/wer/>.

Русский медицинский сервер // <http://www.medscape.com>.

Туберкулез и легочные заболевания // <http://www.medlit.ru>

Пульмонология // <http://www.iki.rssi.ru/pulmo/deflit-r.htm>

Приложение

ТВ 05/UZB

НАПРАВЛЕНИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА МОКРОТЫ

1) Дата _____

2) Название лечебного учреждения _____

3) Ф И О _____

4) Адрес (полностью) _____

5) Район _____

6) Год рождения _____

7) Пол: М Ж

8) Классификация заболевания:

Легочный Внелегочный Локализация _____

9) Цель проведения анализа: Диагностика

Контроль лечения, мес _____

Контингент

10) Регистрационный номер

11) Идентификационный номер

1 _____ 2 _____ 3 _____

12) Даты сбора мокроты:

1. _____ 2. _____ 3. _____

13) Подпись медработника,
собравшего мокроту:

РЕЗУЛЬТАТЫ (Заполняется в лаборатории)

Лабораторный порядковый номер: _____

Дата сбора мокроты	Образец	Внешний вид образца*			Результаты (Пол/Отр)	Положительный (степень)			
		С-Г	Кр	Сл		Скудное**	1+	2+	3+
	1					___ КУБ**			
	2					___ КУБ**			

* Внешний вид образца: Слизисто-гнойная С-Г; Окрашенная кровью Кр в) Слюна Сл

** Указывается точное количество микобактерий для отр результата 3000 п/з

Квартальный отчёт регистрации больных получающих лечение препаратами 2 ряда

_____ КВАРТАЛ _____ ГОД _____ район _____ область

дата заполнения формы _____

Подпись _____

Блок 1. Больные зарегистрированные в регистр МЛУТБ и начавшие химиотерапию ПТП второго ряда

Пациенты	Зарегистрирован в регистр МЛУ ТБ	Начал химиотерапию по схеме ПТП второго ряда	Подтверждённый МЛУ	Подозрение на МЛУ
----------	----------------------------------	--	--------------------	-------------------

Блок 2. Подтверждённые случаи МЛУ – ТБ, зарегистрированные в течение квартала

Вновь выявленные больные	Лечившиеся ранее				Впервые выявленный внелегочной ТБ	Повторные случаи внелегочной ТБ	ВСЕГО
	Потерянные для наблюдения	Неудача лечения ПТП I ряда	Неудача повторного лечения ПТП I ряда	Рецидив			

3. КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ТБ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ КВАРТАЛА

Случаи туберкулёза	Всего по ТБ 03
1	2 (сумма 3+4+5)
Нов.случ. тублег. бактериологич. подтв	
Нов.случ. туб. лег. клинически подтв.	
Внелегочный туберкулез (новые случаи)	
Повторно леч. туб. легких (бактериологически подтв.)	
После неблагоприятного исхода	
Другие (всего)	
История лечения не известна	
После прерывания (всего)	
в т.ч. туб. легких бактериологич. подтв.	
в т.ч. туб. легких клинически подтв.	
в т.ч. внел. туб.	
Не оценён	
Всего	

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
I ГЛАВА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ ПО ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОМУ ТУБЕРКУЛЕЗУ	5
II ГЛАВА. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО	12
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	12
III ГЛАВА. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	20
IV ГЛАВА. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	26
V ГЛАВА. ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.....	40
5.1. Лечение МЛУ-ТБ в особых ситуациях.....	61
5.2. Частота и характер побочных эффектов при приеме препаратов резервного ряда.....	70
5.3. Хирургическое лечение ЛУ туберкулеза.....	74
VI ГЛАВА. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	76
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	81
ЛИТЕРАТУРА	83
Интернет ресурсы.....	84
Приложение.....	85

**ТАШПУЛАТОВА ФАТИМА КУДРАТОВНА
САДЫКОВ АБДУВАХИД САДЫКОВИЧ**

**ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫЙ
ТУБЕРКУЛЕЗ:**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Учебное пособие

*Редактор Ж. Шукуров
Худ. редактор М. Одилов
Компьютерная верстка У. Рахматов*

Подписано в печать 17.11.2015.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл. печ.л. 5,75. Уч.-изд.л. 6,5.
Тираж 100 экз. Заказ №27.

«TURON IQBOL» нашриётисида тайёрланди.
100000, Тошкент, Навоий кўчаси, 30-уй.

МЧЖ «ODIL PRINT» босмахонасида чоп этилди.
100012. Тошкент, Сирғали-II. 10-уй.

	№ материал	
	дата результата на ЛИ	культу- ральное исследо- вание
	результат на ЛИ	
	дата результата на MGIT	
	результат на MGIT	
	Биохимическая	Иден- тифи- ка- ция
	ИХТ (MPB 64)	
	вид микобактерии	
	дата	HAIN Genotype MTBDR plus
	материал	
	идентификация	
	INH	
	RMP	HAIN Genotype MTBDR SL
	дата	
	материал	
	идентификация	
	FOL	ТЛЧ на MGIT
	AG/CP	
	EMB	
	дата	
	SM	тест на лекарственную чувствительность на ЛИ
	INH	
	RMP	
	EMB	
	PZA	
	дата	
	SM	
	INH	
	RMP	
	EMB	
	PZA	
	OFL	
	CIP	
	MOX	
	KAN	
	AN	
	CM	
	PTH	
	CS	
	PAS	
		примечание

Национальная Референс лаборатория Туберкулёза Направление на исследование патологического материала <small>ул. С. Абулмунир 1, 100005 Ташкент, Ул.б. 0122-173154, FAX 0121-171047, E-mail: RefLab@otn.tashkent.uz</small>	№ истории № в заказе
--	-------------------------

Идентификация пациента Фамилия _____ Имя _____ Пол _____ дата рождения _____ Адрес _____ № истории болезни _____	Идентификация заказчика Учреждение _____ Отделение _____ Лечащий врач _____ дата отправления _____ 20____ подпись _____
--	---

Первоначальное исследование Контрольное исследование
 Категория пациента: новый случай повторное лечение несоблюдение режима рецидив хронический случай

Исследуемый материал:

мокрота смыв из бронха моча ликвор
 операционный материал Менструальная кровь Плевральная ж-ть пунктаты

Цель исследования

микроскопия Микроскопия плюс культура
 идентификация плюс тест на чувствительность к первому ряду Тест на чувствительность ко второму ряду
 HAIN test ФНО

Медицинская лаборатория по диагностике туберкулёза Направление на исследование методом Хрол МТВ / RIF <small>ИД № лаборатории _____ Адрес _____ телефон _____ E-mail _____</small>	№ истории № в заказе
---	-------------------------

Идентификация пациента Фамилия _____ Имя _____ Пол _____ дата рождения _____ Адрес _____ № История болезни _____	Идентификация заказчика Наименование _____ Учреждение _____ Отделение _____ Лечащий врач _____ дата отправления _____ 20____ дата прибытия _____ 20____ подпись _____
--	---

Первоначальное исследование Контрольное исследование
 Категория пациента: новый случай с риском МЛУ ТБ 113 (+) после завершения рецидив, лет _____ неэффективное лечение
 тяжёлое течение ТБ вне легочной ТБ ЮМ (-) легочной ТБ повторный случай другой указать _____

Исследуемый материал:

мокрота Индуцированная м-та смыв из бронха Плевральная жидкость
 Другой материал указать _____

Результат тестирования: Лаборатория № _____ дата _____

МТВ положительный МТВ положительный МТВ отрицательный
 Rif - устойчивый Rif - чувствительный
 МТВ положительный ошибка при тестировании МТВ отрицательный
 резистентность Rif не определена подпись лаборанта

ISBN 978-9943-14-357-9



9 789943 143579