

УДК 616.24-002.5-085.281.873.21

К вопросу об оптимизации химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких

(Комментарии к Практическому руководству по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям, 2002)

В.Ю. Мишин

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

To the Issue of Optimization of Chemotherapy of Tuberculosis

(According to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 2000)

V.Yu. Mishin

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Химиотерапия заняла основное место в лечении больных туберкулезом во всем мире. В России и за рубежом накоплен большой опыт применения противотуберкулезных препаратов, который позволил разработать основные принципы комбинированной химиотерапии больных туберкулезом. Как подчеркивается в Концепции национальной российской программы борьбы с туберкулезом, комбинированная этиотропная химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза, когда длительное время применяются одновременно несколько *противотуберкулезных препаратов* (ПТП) [1].

В отечественной фтизиатрии на протяжении более чем 50-летнего периода применения ПТП осуществлялся клинический подход к оценке эффективности химиотерапии. Всегда ставилась основная задача – добиться не только прекращения бактериовыделения, но и полной ликвидации клинических проявлений болезни и стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе

благодаря развитию репаративных процессов, а также максимальному восстановлению нарушенных функций организма [2, 3].

В последние годы ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких на основании многочисленных когортных исследований рекомендуют для лечения впервые выявленных больных контролируемую химиотерапию укороченной длительности (DOTS – *directly observe treatment short-course chemotherapy*), представляющую собой программированное двухэтапное лечение с использованием в начальной фазе в течение 2–3 мес 4–5 ПТП, а в фазе продолжения лечения – 2–3 препаратов в течение 4–6 мес [4].

Однако применяемые режимы химиотерапии и их длительность, рекомендуемые ВОЗ, носят в основном противоэпидемический характер и ставят только одну задачу – добиться стойкого прекращения бактериовыделения. Они не учитывают тяжесть клинических проявлений и распространенность специфических поражений легких и других органов [2, 5].

В некоторых странах, в частности США, стратегия DOTS значительно усовершенствована благодаря учету доказательности эффективности применяемых комбинаций ПТП, влияния клинических факторов заболевания, а также обязательному мо-

Контактный адрес:
Владимир Юрьевич Мишин
107564, Москва, Яузская аллея, 2, ЦНИИТ РАМН
Тел.: (095) 268 49 56
Факс: (095) 963 80 00

нитингу лекарственной резистентности *микобактерий туберкулеза* (МБТ). Подчеркивается основная цель химиотерапии – обеспечение наилучшего результата лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

Этим вопросам в основном посвящено комментируемое **Практическое руководство по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям**, которое может иметь определенное значение для отечественных фтизиатров как при организации лечебных мероприятий, так и при обосновании доказательной базы используемых режимов химиотерапии и комбинаций ПТП.

В данном Руководстве *Комитет по туберкулезу Американского общества по инфекционным заболеваниям* в сотрудничестве с *отделом борьбы с туберкулезом Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC)* определил 10 основных рекомендаций по лечению туберкулеза, разработанных на основе доказательной медицины и их приоритетности.

Американское общество по инфекционным заболеваниям придает всем 10 рекомендациям наивысшую приоритетность А – настоятельно рекомендуемые мероприятия. Показатели эффективности противотуберкулезных мероприятий легко определяются и позволяют проводить прямую оценку адекватности методов лечения туберкулеза, практикуемых различными медицинскими учреждениями и организациями США.

Значительный интерес для фтизиатров России представляют все рекомендации, их приоритетность и качество подтверждающих их данных, а также показатели эффективности противотуберкулезной помощи. Поэтому приводим полностью 10 рекомендаций по лечению туберкулеза (табл. 1).

Данные рекомендации также можно расценивать как общие принципы химиотерапии, которых необходимо придерживаться с целью достижения оптимального результата лечения больных туберкулезом легких. В рекомендациях, предназначенных для практических врачей, основное внимание уделено стратегии лечения. В них не рассматриваются организационные мероприятия, обычно проводимые учреждениями здравоохранения в целях ограничения распространения туберкулеза в обществе, такие, как выявление контактировавших лиц, поддержание системы эпидемиологического контроля.

Степень доказательности каждой рекомендации представлена в буквенном выражении от А до Е, а качество доказательств классифицируется от 1 до 3 (табл. 2).

Ниже подробно рассматриваются рекомендации: 8 – по лечению активного туберкулеза и 2 – латентного.

Рекомендация 1. Получение материала для бактериологического подтверждения туберкулеза и для определения чувствительности к противотуберкулезным препаратам у пациентов или лиц с подозрением на туберкулез (А-2).

В США у взрослых с подозрением на туберкулез легких или другой локализации берут 3 образца для культурального исследования на МБТ из участка поражения. Все образцы материала, взятые у детей, также необходимо исследовать культуральным методом.

Поскольку большинство детей в возрасте до 10 лет не откашливает мокроту, у них исследуют утреннюю порцию содержимого желудка или промывные воды желудка с использованием 10–20 мл стерильной воды. Ожидаемая частота положительных результатов культуральных и/или микроскопических исследований содержимого желудка составляет 50%, а саму процедуру можно проводить амбулаторно.

Если ребенок контактирует с больным туберкулезом или при подозрении на туберкулез с множественной лекарственной резистентностью, следует добиться получения образцов для культурального исследования. Образцы мокроты для культурального и микроскопического (по Цилю – Нельсену или с окраской люминесцентными красителями) исследований предпочтительно брать утром как минимум в 3 разных дня [6].

В специализированных противотуберкулезных учреждениях России у больных до начала лечения используются эти же подходы и методы исследования патологического материала. Исследуются 3 порции мокроты, полученные в течение 3 дней.

Как правило, образец мокроты делится на 2 части: одна исследуется микроскопическим методом, а другая – культуральным. Выросшая культура МБТ исследуется на чувствительность к ПТП.

В последние 10–15 лет в США разработаны новые методы ускоренной идентификации МБТ непосредственно из клинического материала и культур, а также ускоренного исследования чувствительности к ПТП. Прямые амплификационные тесты, такие, как Gen-probe или Amplicor *M. tuberculosis* test, позволяют быстро идентифицировать МБТ в клини-

Таблица 1. Рекомендации по лечению туберкулеза, их приоритетность и степень доказательности

Рекомендации	Приоритетность	Показатели применения
1. Необходимость в бактериологическом подтверждении и результатах исследования чувствительности к ПТП для больных туберкулезом или с подозрением на туберкулез	A-2	Перед началом противотуберкулезной терапии у 90% взрослых с туберкулезом или подозрением на туберкулез проводят 3 культуральных исследования на микобактерии (у 50% детей в возрасте 0–12 лет)
2. Респираторная изоляция лиц с подозрением на туберкулез или с подтвержденным туберкулезом легких или гортани до абациллирования	A-2	90% пациентов с положительным мазком мокроты изолируются до достижения конверсии мазка
3. Начать лечение пациентов с подтвержденным туберкулезом или подозрением на него с использованием одной из следующих комбинаций препаратов в зависимости от локальных данных чувствительности: H+R+Z или H+R+Z+E, или H+R+Z+S	A-3	В регионах, в которых уровень устойчивости МБТ к изониазиду составляет более 4%, у 90% всех пациентов с туберкулезом лечение начинают по схеме H+R+Z+E или S
4. Срочно сообщать в местные органы здравоохранения о каждом случае туберкулеза	A-3	Обо всех случаях активного туберкулеза сообщается в местные органы здравоохранения в течение 1 нед с момента установления диагноза
5. Всех больных туберкулезом обследовать на ВИЧ	A-3	У 80% больных туберкулезом наличие ВИЧ-инфекции определяется в течение 2 мес с момента постановки диагноза туберкулеза
6. При туберкулезе, вызванном МБТ с сохраненной чувствительностью, лечение проводится в течение 6 мес с использованием схем, утвержденных CDC и ATS	A-1	90% всех пациентов с туберкулезом заканчивают 6-месячный курс противотуберкулезной терапии в течение 12 мес с момента начала лечения
7. Повторно обследовать пациентов с сохраняющимся через 3 мес лечения бактериовыделением на предмет соблюдения режима приема препаратов или на наличие антибиотикорезистентности у МБТ	A-3	У 90% пациентов с сохраняющимся через 3 мес лечения бактериовыделением выполняется культуральное исследование с определением чувствительности к ПТП
8. При подозрении на терапевтическую неэффективность добавить 2 и более других ПТП	A-2	Всем пациентам с туберкулезом при подозрении на терапевтическую неэффективность в схему лечения добавляют 2 или более новых ПТП
9. Выполнить кожный туберкулиновый тест при 1 и более из перечисленного: ВИЧ-инфекция, внутривенная наркомания, лица без постоянного места жительства, пребывание в местах лишения свободы, контакт с больным туберкулезом легких	A-2	80% лиц из указанных групп риска проводятся кожный туберкулиновый тест и его интерпретация
10. Проводить противотуберкулезную терапию всем лицам с латентной туберкулезной инфекцией, за исключением случаев с документированной терапией	A-1	75% пациентов с позитивным туберкулиновым тестом, нуждающихся в лечении, получают полный курс терапии в течение 12 мес

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин.

ческом материале у пациентов с наличием кислотоустойчивых бактерий в мазках мокроты.

Однако для определения чувствительности к ПТП все еще необходимо культуральное исследование. Одним из методов идентификации МБТ в клиническом материале является анализ миколовой кислоты с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В большинстве стационаров и практически во всех департаментах здравоохранения США, как подчеркивается в Руководстве, могут быть идентифицированы МБТ и определена их чувствительность.

В случаях, когда микробиологическая лаборатория не может быстро и качественно идентифицировать МБТ, образцы необходимо отправлять в лабораторию, где применяются более быстрые и надежные методы идентификации.

В России приведенные выше тесты в клинической практике пока еще не используются. В ряде научно-исследовательских институтов и крупных противотуберкулезных учреждений страны используется метод полимерозной цепной реакции (ПЦР). Однако пока еще отсутствуют методические подходы и рекомендации к проведе-

Таблица 2. Приоритетность рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям

Категория	Определение
Степень доказательности:	
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации
Качество доказательств:	
1	Доказательства получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
2	Доказательства получены как минимум в одном хорошо организованном клиническом исследовании без рандомизации; из исследований на больших группах населения или из контролируемых аналитических исследований (предпочтительно многоцентровых); из многоэтапных серийных исследований или на основании «драматических» результатов, полученных в ходе неконтролируемых исследований или экспериментов
3	Доказательства получены на основе клинического опыта, мнений авторитетных специалистов, описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов

нию ПЦР. Эти работы носят в основном научный характер.

Рекомендация 2. Респираторная изоляция лиц с подозрением на туберкулез или подтвержденным туберкулезом легких и бактериовыделением или туберкулезом гортани до абацеллирования (А-2).

МБТ могут передаваться от пациентов с туберкулезом легких или гортани с аэрозолям, образующимся при кашле или чихании, а при туберкулезе гортани – даже тогда, когда больной разговаривает или поет.

Доказана внутрибольничная передача инфекции при тесном контакте с бактериовыделителями или при выполнении некоторых манипуляций, например, при бронхоскопии, эндотрахеальной интубации, аутопсии, и др. Потенциальную опасность заражения МБТ также могут усиливать процедуры, стимулирующие отделение мокроты, и применение аэрозолей, вызывающих кашель.

Высокий риск передачи инфекции другим пациентам и медицинским работникам требует, чтобы госпитализированные лица с подозрением на туберкулез или с подтвержденным туберкулезом дыхательных путей содержались в условиях респираторной изоляции до (1) исключения диагноза туберкулеза, (2) выписки из стационара и (3) подтверждения абацеллирования.

Пациента можно считать незаразным, когда он

получает эффективное лечение и его состояние улучшается, а также при отрицательных результатах микроскопического исследования 3 образцов мокроты на МБТ, взятых в разные дни.

Больной со значительным клиническим улучшением может быть выписан из стационара еще до полного абацеллирования при условии, что проживающие совместно с ним лица уже находились в контакте с пациентом и не входят в группы риска по развитию туберкулеза (дети и лица с иммунодефицитными состояниями), а также если до абацеллирования пациент обязуется не контактировать с восприимчивыми к туберкулезу людьми.

Для определения абсолютного отсутствия заразности (контагиозности) у пациента с туберкулезом легких или гортани необходимо получить отрицательные результаты культуральных исследований. Однако, поскольку культуральное исследование занимает около 6 нед, на практике придерживаться данного показателя бывает сложно, поэтому в качестве суррогатного маркера часто используется отрицательный результат бактериоскопического исследования мазка мокроты, даже несмотря на незначительный риск получения ложноотрицательного результата и, следовательно, инфицирования контактных лиц.

Таким образом, на практике пациенты считаются незаразными, если их состояние улучшается в результате противотуберкулезной химиотерапии и у них имеются отрицательные результаты микроскопического исследования 3 образцов мокроты, взятых в разные дни. Всех же лиц с подозрением

или подтвержденным туберкулезом легких или гортани необходимо изолировать. Однако некоторых больных можно освобождать от изоляции до достижения конверсии мазков мокроты, если они возвращаются к месту жительства, где у контактирующих с ними лиц получены положительные туберкулиновые пробы.

Данное положение Руководства полностью соответствует отечественным принципам обязательной госпитализации больных активными формами туберкулеза в специализированные противотуберкулезные стационары и обязательных культуральных исследований, подтверждающих эффективность законченного курса химиотерапии [1, 3, 6, 7].

Рекомендация 3. Начать лечение пациентов с подтвержденным туберкулезом или подозрением на него с использованием одной из следующих комбинаций ПТП в зависимости от результатов определения лекарственной устойчивости МБТ: изониазид, рифампицин и пиразинамид (H+R+Z) или изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол (H+R+Z+E), или изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин (H+R+Z+S) (A-3).

Данная рекомендация основана на том, что при начале лечения до получения результатов определения чувствительности к препаратам есть риск наличия резистентных МБТ. Считается, что когда уровень локальной устойчивости к изониазиду превышает определенный уровень, в схему лечения необходимо добавлять 4-й препарат для предупреждения дальнейшей селекции резистентности. В качестве такого «критического» значения резистентности к изониазиду рекомендуют использовать 4%, то есть если 4% и более штаммов *M. tuberculosis* резистентны к изониазиду, в обычную схему лечения из 3 ПТП необходимо добавлять 4-й – этамбутол или стрептомицин. После получения результатов определения чувствительности к ПТП, показывающих, что МБТ чувствительны к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду, 4-й препарат можно отменить.

Особенно важно положение, подчеркиваемое в Руководстве: клиницисты должны знать спектр лекарственной чувствительности в своем регионе. Так, в 1997 г. в США в 33 штатах, представляющих 84% всего населения страны, уровень устойчивости к изониазиду составлял более 4%. Поэтому для большинства штатов рекомендован начальный ре-

жим лечения, состоящий из 4 препаратов. Исключение составляют следующие случаи:

1) пациенты, у которых заболевание развилось после контакта со штаммом с подтвержденной чувствительностью к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду;

2) пациенты с известными результатами определения чувствительности к ПТП ко времени начала лечения.

Этим пациентам терапию можно проводить изониазидом, рифампицином и пиразинамидом (H+R+Z) в течение первых 8 нед. Однако, поскольку такие случаи встречаются редко, то 90% пациентов назначаются 4 ПТП в регионах с уровнем устойчивости к изониазиду 4% и выше, и 3 – в регионах с устойчивостью к изониазиду менее 4%.

Как следует из рекомендации 3 Руководства, приоритет отдается химиотерапии впервые выявленным случаям активного туберкулеза. В России для лечения впервые выявленных больных определена отдельная категория, куда входят пациенты с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с выделением МБТ, обнаруженных при микроскопии мазка мокроты, и с распространенными (более 2 сегментов) туберкулезом легких при отрицательных данных микроскопии мазка мокроты [5, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

В настоящее время в нашей стране при лечении туберкулеза применяется комбинированная химиотерапия, в которой выделяют 2 фазы:

– 1-я – начальная, или интенсивная фаза лечения, направленная на прекращение размножения и уменьшение количества МБТ, в период которой назначают не менее 4 ПТП в течение 2–3 мес;

– 2-я – фаза продолжения лечения, направленная на уничтожение персистирующих форм, преимущественно внутриклеточных, при этом в течение 4–8 мес назначают 2–3 препарата, к которым МБТ проявляют чувствительность [3, 5, 6, 8, 11, 13, 14].

Общая продолжительность лечения впервые выявленных больных составляет 6–7 мес.

В течение интенсивной фазы лечение предусматривает назначение 4 основных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола или стрептомицина [15]. Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основываться на данных распространенности чувствительности микобактерий к данному препарату и изониазиду в конкретном регионе. В случаях высокой начальной резистентности к изониазиду и стрептомицину 4-м препаратом назначается этамбутол [16].

Интенсивная фаза приема ПТП должна продолжаться 2 мес. За этот срок пациент должен принять 60 доз комбинации указанных ПТП. Если будут

дни, когда полную дозу химиотерапии больной не принял, то не количество календарных дней будет определять длительность данной фазы лечения, а количество принятых доз химиопрепаратов, то есть 60.

Если получен положительный результат посева на МБТ, а результат чувствительности еще не готов к концу 2-го месяца или же замедлились темпы инволюции специфических изменений в легких к этому времени, интенсивная фаза лечения должна быть продолжена пока не будет определена чувствительность, даже если продолжительность первой фазы лечения превысит 2 мес (60 доз). В этом случае интенсивная фаза химиотерапии продолжается еще 1 мес (30 доз) пока не будут получены данные лекарственной чувствительности МБТ [5, 17].

Больным с впервые выявленным тяжелым распространенным и остро прогрессирующим туберкулезом (казеозная, инфильтративно-казеозная пневмония, милиарный и генерализованный туберкулез и др.) возможно назначение индивидуального режима лечения с включением фторхинолонов и удлинение начальной фазы лечения до 4 мес (120 доз) [9, 11, 14, 18, 19].

Показаниями к началу фазы продолжения являются прекращение бактериовыделения по микроскопии мазка мокроты и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в легких.

При сохранении чувствительности МБТ фаза продолжения лечения изониазидом и рифампицином занимает 4 мес (120 доз). Иногда в качестве альтернативного режима лечения в фазе продолжения возможно использование изониазида и этамбутола или изониазида и пиразинамида в течение 6 мес. Необходимо строго учитывать дозы комбинации ПТП [3, 5, 8].

При выявлении лекарственной резистентности МБТ по исходным данным, но при прекращении бактериовыделения по микроскопии мокроты к концу начальной фазы лечения через 2 мес возможен переход на фазу продолжения с удлинением ее сроков [17]:

- при исходной резистентности к изониазиду общая продолжительность лечения составляет 10 мес с использованием рифампицина, пиразинамида и этамбутола;

- при исходной резистентности к рифампицину общая продолжительность лечения составляет 12 мес с использованием изониазида, пиразинамида и этамбутола.

При исходной множественной резистентности МБТ к изониазиду и рифампицину больному назначается индивидуальный режим лечения резервными

ПТП, такими, как протионамид, канамицин (амикацин), фторхинолоны (ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), циклосерин [5, 16, 17].

Рекомендация 4. Сообщение о каждом случае туберкулеза в местный отдел здравоохранения (А-3).

Извещение органов здравоохранения о случаях туберкулеза выполняет несколько функций и позволяет выявить нелеченные его случаи, проводить мониторинг соблюдения режимов и схем лечения, выявить инфицированных контактных лиц и назначить им соответствующее лечение, определить, достигают ли проводимые противотуберкулезные мероприятия своих целей.

Для того чтобы органы здравоохранения могли адекватно выполнять эти функции, врачи и руководители лечебных учреждений должны сообщать им о случаях туберкулеза. Желательно сообщать о случаях с подозрением на туберкулез (на основании клинических данных или наличия МБТ в диагностическом материале) до окончательного культурального подтверждения.

Извещения о случаях туберкулеза следует подавать для того, чтобы специалисты могли наблюдать за пациентами после выписки из больницы. Органы здравоохранения следует извещать о пациентах с подозрением на туберкулез и перед выпиской их из стационара. Обо всех случаях подтвержденного туберкулеза следует сообщать в течение 1 нед со дня постановки диагноза.

В России руководствуются соответствующим приказом МЗ РФ от 22 ноября 1995 г. № 324, в котором четко определена обязательная подача экстренных извещений в СЭС о каждом случае активного туберкулеза и также определены меры профилактики, в том числе химиопрофилактика, и оздоровления очага туберкулезной инфекции с обязательным проведением текущей и заключительной дезинфекции.

Рекомендация 5. Обследование всех пациентов с туберкулезом на ВИЧ в течение 2 мес со дня установления диагноза туберкулеза (А-3).

ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, как правило, можно эффективно лечить с помощью стандартных схем терапии. Однако в некоторых случаях может потребоваться более длительное лечение.

Параллельное лечение ВИЧ-инфекции у таких пациентов может приводить к более быстрому излечению туберкулеза. По указанным причинам клиницистам важно знать, не является ли пациент ВИЧ-инфицированным. Определение ВИЧ-статуса у пациентов с туберкулезом является важным мероприятием при назначении противоретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций.

Столь высокий уровень приоритетности данной рекомендации обусловлен тем, что в 1993–1994 гг. в США 14% пациентов с туберкулезом страдали СПИДом, а в некоторых регионах ВИЧ-инфекция встречается у 58% больных туберкулезом. Рекомендуется проводить тестирование на ВИЧ во всех впервые выявленных случаях туберкулеза. Однако, учитывая, что не все пациенты соглашаются на подобные тесты, показатель применения данной рекомендации составляет 80%.

В России также является обязательным исследование на ВИЧ-инфекцию всех впервые выявленных пациентов при поступлении их на стационарное лечение в противотуберкулезные стационары.

Рекомендация 6. Лечение больных туберкулезом проводится в общей сложности 6 мес с использованием режимов, утвержденных Американским торакальным обществом (ATS) и CDC (A-1).

При лечении туберкулеза, чувствительного ко всем ПТП, 6-месячный режим терапии обладает высокой эффективностью и переносимостью. Изониазид и рифампицин используются на протяжении всего курса лечения, а пиразинамид добавляется в течение первых 2 мес терапии. Более продолжительное лечение (12 мес) требуется при миллиарном туберкулезе, туберкулезным менингите и туберкулезе костей и суставов.

ATS и CDC оценивали эффективность и в настоящее время рекомендуют 3 различных режима дозирования ПТП (ежедневно 2 и 3 раза в неделю). Если больной не переносит один из препаратов, его можно заменить. Однако в таких случаях обязательна консультация фтизиатра.

ATS и CDC рекомендуют проводить лечение туберкулеза, обусловленного резистентными к изониазиду МБТ, в течение 6 мес с использованием рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Однако при устойчивости к рифампицину необходимо более длительное лечение и рекомендуется консультация специалиста. При устойчивости к изониазиду и рифампицину необходимо продолжать лечение ми-

нимум 18–24 мес, которое должно проводиться специалистом по туберкулезу с множественной лекарственной резистентностью.

Основная причина неудач лечения и развития лекарственной устойчивости – несоблюдение режимов и схем лечения. По этой причине рекомендуется всем больным туберкулезом проводить так называемую *терапию под непосредственным наблюдением (DOT)*, то есть за приемом каждой дозы препаратов наблюдает ответственное лицо. При этом уменьшается число случаев резистентного туберкулеза и рецидивов. При невозможности проводить лечение по стратегии DOT необходимо принять все меры, чтобы по стратегии DOT лечились все больные с высоким риском неудачи лечения, то есть с резистентным туберкулезом, «внутривенные» наркоманы, алкоголики и бездомные.

Несмотря на все усилия врачей, некоторые пациенты могут не закончить 6-месячный курс лечения в первые полгода терапии. Это может объясняться непереносимостью препаратов или несоблюдением режимов лечения. Поэтому в Рекомендациях указано, что 90% пациентов с туберкулезом с сохраненной чувствительностью должны завершить курс лечения в течение 12 мес с момента его начала.

Рекомендация 7. Повторное обследование пациентов с сохраняющимся к 3-му месяцу лечения бактериовыделением на предмет соблюдения ими режимов лечения и выявления резистентности у МБТ (A-3).

Эффективность лечения необходимо оценивать путем мониторинга клинических симптомов, результатов микроскопии и культуральных исследований. Если улучшения состояния пациента не наблюдается или результаты исследования мазков и посевов материала продолжают оставаться положительными или же становятся положительными после начала противотуберкулезной терапии, следует заподозрить неэффективность лечения.

Как правило, негативация мазков и посевов мокроты наблюдается к 3-му месяцу терапии. Сохраняющиеся положительные мазки и посевы к 3-му месяцу или после 3 мес терапии требуют экстренной оценки состояния пациента и используемого режима лечения.

Двумя наиболее частыми причинами неудач лечения являются несоблюдение режимов лечения и лекарственная устойчивость. Выявление несоблюдения режимов лечения может быть затруднено в силу ряда причин, несмотря на то что у некоторых

пациентов, таких, как «внутривенные» наркоманы, алкоголики, бездомные, возможна высокая вероятность несоблюдения режимов. Причем надежного метода предсказания этого не существует. Единственный способ уменьшения вероятности несоблюдения режимов лечения – назначение препаратов под непосредственным контролем их приема.

Причиной сохраняющихся положительных результатов микроскопических и культуральных исследований может также явиться резистентность МБТ к ПТП. Повышенный риск развития туберкулеза, обусловленного резистентными МБТ, имеют ранее леченные больные и лица из регионов с высокой распространенностью устойчивых штаммов микобактерий. Кроме того, повышенный риск развития лекарственной устойчивости имеют лица, не соблюдающие режимы лечения.

Если есть подозрение, что неудача лечения обусловлена лекарственной устойчивостью, необходимо провести повторное культуральное исследование с определением чувствительности к ПТП. Пациентов с отрицательными мазками и положительными результатами культурального исследования к 3-му месяцу терапии следует также обследовать подобным образом. Однако в этом случае нельзя ожидать, что обследование больного будет завершено в течение 1 мес, так как к этому времени микробиологическое исследование часто еще бывает не завершено.

Подходы, изложенные в рекомендации 7, не вполне созвучны с подходами, используемыми в России, так как в нашей стране всем пациентам до начала химиотерапии обязательно проводятся культуральные исследования мокроты и другого клинического материала. Полученная культура МБТ также обязательно должна исследоваться на чувствительность к ПТП. Поэтому в клинических условиях при сохраняющемся бактериовыделении через 3 мес лечения выбор тактики химиотерапии определяется характером лекарственной резистентности микобактерий. В этих случаях значительно сокращается время коррекции химиотерапии при назначении адекватного лечения [5, 9, 17, 19].

Рекомендация 8. При подозрении на неэффективность лечения в схему необходимо добавить 2 и более резервных ПТП (А-2).

Эффективность лечения необходимо оценивать путем мониторинга клинических симптомов, результатов микроскопии и культуральных исследований. Если улучшения состояния пациента не на-

блюдается или результаты изучения мазков и культуральных исследований остаются положительными, или же становятся положительными после начала противотуберкулезной терапии, следует предположить неэффективность лечения.

Лекарственную устойчивость можно подтвердить путем исследования *in vitro* чувствительности к ПТП, однако следует помнить, что микробиологическое подтверждение резистентности занимает около 6 нед. Поскольку ожидание в течение 6 нед перед изменением режима лечения чревато причинением вреда здоровью больного, может потребоваться добавление новых препаратов в схему лечения еще до подтверждения информации о лекарственной устойчивости.

В такой ситуации врачу трудно определить, какой(ие) препарат(ы) отменять, и существует тенденция добавлять 1 препарат в уже использующуюся схему. Это делается для того чтобы упростить соблюдение режимов и уменьшить возможные явления лекарственной непереносимости. Однако при такой практике имеется риск добавления одного «хорошего» препарата к нескольким неэффективным, что сопряжено с риском фактической монотерапии пациента.

Ко времени распознавания ошибки может развиться устойчивость и к новому препарату, что еще больше усугубит проблему. По этой причине в неэффективный режим лечения никогда не следует добавлять только 1 препарат. Добавление 2 и более препаратов в неэффективный режим минимизирует риск дальнейшего развития лекарственной устойчивости.

При терапии полирезистентного туберкулеза, то есть при наличии резистентности как минимум к рифампицину и изониазиду, рекомендуется назначить 3 и более препарата второго ряда, к которым сохранена чувствительность (или предполагается, что она сохранена). В этом случае также необходимо, чтобы лечение проводил специалист по терапии полирезистентного туберкулеза.

Так как назначаемая терапия зависит только от фтизиатра, ожидается 100% выполнение данной рекомендации.

Подобная тактика коррекции химиотерапии в России используется давно и основывается на данных культуральных исследований. При этом в новый режим химиотерапии обязательно добавляют не менее 2 резервных препаратов, особенно в случаях резистентности МБТ к изониазиду или рифампицину. При множественной лекарственной резистентности МБТ режим химиотерапии состоит из резервных химиопрепаратов [17].

Рекомендация 9. Выполнить кожную туберкулиновую пробу при наличии 1 или более из перечисленного: ВИЧ-инфекция, внутривенная наркомания, лица без постоянного места жительства, нахождение в местах лишения свободы, контакт с больным туберкулезом легких (А-2).

Кожная туберкулиновая проба по методу Манту является достаточно эффективным методом выявления лиц как с активным, так и с латентным туберкулезом. Критерии интерпретации данного теста хорошо известны и описаны в методической литературе. Данная проба должна проводиться всем лицам из групп риска по развитию латентной туберкулезной инфекции («внутривенные» наркоманы, бездомные, лица, находящиеся в местах лишения свободы, контактирующие с больными туберкулезом легких).

ВИЧ-инфекция – наиболее выраженный фактор риска прогрессии латентной инфекции *M. tuberculosis* в активный туберкулез. Так, частота реактивации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных составляет 7–10% в год. ВИЧ-инфицированные с новым инфицированием МБТ имеют повышенный риск развития активного быстро прогрессирующего туберкулеза.

Не рекомендуется проводить кожную туберкулиновую пробу лицам, не входящим в группы риска по развитию туберкулеза, так как в этом случае риск получения ложноположительного результата превосходит возможную пользу от выявления латентной инфекции.

Ожидаемая степень выполнения данной рекомендации – 80%.

Рекомендация 10. Проводить противотуберкулезную терапию всем лицам с латентной туберкулезной инфекцией, за исключением случаев с документированной предшествующей терапией (А-1).

Терапия латентной туберкулезной инфекции (чаще используется понятие «*превентивная терапия*») эффективно предотвращает активный туберкулез у лиц с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. Рекомендуемым режимом терапии в данном случае является 9-месячный курс изониазида или 2-месячный курс рифампицина с пиперазиномидом. Для детей рекомендован только 9-месячный режим терапии изониазидом.

Необходимость превентивного лечения латентного туберкулеза как у ВИЧ-инфицированных, так и ВИЧ-неинфицированных доказана в рандомизи-

рованных проспективных исследованиях. Не рекомендуется применять рифампицин у беременных, в то время как токсичность изониазида чаще проявляется у лиц старше 35 лет.

Таким образом, режим терапии должен быть индивидуализирован.

В группу риска развития активного туберкулеза входят:

- ВИЧ-инфицированные с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы (или ВИЧ-инфицированные, находящиеся в тесном контакте с лицом, страдающим туберкулезом, вне зависимости от результата кожной туберкулиновой пробы);

- лица, у которых в последние 2 года кожная туберкулиновая проба из отрицательной стала положительной;

- лица с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы, контактирующие с больными активным туберкулезом;

- лица с иммунодефицитными состояниями и положительным результатом кожной туберкулиновой пробы;

- некоторые лица с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом.

Лица, привитые вакциной БЦЖ, могут иметь положительный результат кожной туберкулиновой пробы при отсутствии латентной туберкулезной инфекции. Однако большинство экспертов считает, что и у этих лиц превентивная терапия может быть целесообразной, так как в данном случае нет ни одного доступного теста, чтобы разграничить латентную инфекцию и ложноположительный результат кожной туберкулиновой пробы.

Всем лицам, которым планируется проведение терапии латентной туберкулезной инфекции, должно быть назначено рентгенологическое и общеклиническое исследования для исключения активного туберкулеза.

Контроль за соблюдением режима терапии латентного туберкулеза – достаточно сложное мероприятие, поскольку многие пациенты не осознают необходимости приема препарата при отсутствии клинической симптоматики, особенно если длительность терапии составляет 9 мес. По последним данным, только 68% пациентов соблюдали предписания врача при назначении изониазида в течение 12 мес, 2-месячный режим терапии рифампицином и приразаинамидом соблюдали 80% пациентов.

Таким образом, предполагается, что 75% пациентов должны закончить терапию в течение года от начала лечения.

Заключение

Химиотерапия остается ведущим методом лечения туберкулеза. Однако следует иметь в виду, что не у всех пациентов удается выдержать стандартный режим в течение определенного времени. Основными причинами отмены одного или нескольких препаратов являются их непереносимость, резистентность МБТ к этим препаратам, отсутствие динамики процесса, продолжающееся бактериовыделение. В связи с этим в настоящее время на начальном этапе лечения используется стандартный режим с последующей его коррекцией в зависимости от динамики заболевания.

Если к моменту окончания интенсивной фазы лечения наблюдается положительная динамика процесса (значительное или частичное рассасывание инфильтратов в легких, уменьшение популяции МБТ и с учетом хорошей переносимости всех назначенных препаратов), то переходят на фазу продолжения лечения. При отсутствии эффекта в течение интенсивной фазы лечения необходимо уточнить его причину.

При развитии лекарственной резистентности МБТ к препарату (препаратам) необходимо его заменить и увеличить длительность химиотерапии. В случае возникновения неустраиваемых нежелательных реакций также следует изменить метод введения препарата или заменить его альтернативным. Коррекция химиотерапии обуславливает индивидуальный подход к больному и всецело зависит от конкретных условий.

Подобные подходы к проведению химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом, используемые в России, во многом созвучны с подхо-

дами, изложенными в Руководстве по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям, как при обследовании пациентов, стандартном режиме в начале лечения, коррекции лечения при выявлении лекарственной резистентности микобактерий, так и при увеличении сроков химиотерапии с учетом индивидуальных параметров специфического процесса и состояния пациентов при их отношении к лечению.

Химиотерапия, направленная на подавление размножения и уничтожение микобактериальной популяции, создает предпосылки для развития репаративных процессов в пораженном туберкулезом органе. С целью стимуляции репаративных процессов в пораженном органе в России используется большой арсенал патогенетических средств и методов, что не нашло отражения в комментируемом Руководстве Американского общества по инфекционным заболеваниям.

Необходимым фактором повышения эффективности лечения, традиционным для России, всегда являлись хирургические вмешательства [9, 14, 17, 19, 20].

Проблема лечения туберкулеза в нашей стране не ограничивается только приведенными выше факторами. Существенное значение придается и другим факторам, снижающим эффективность химиотерапии (вопросы обеспечения основными и резервными препаратами, отсутствие контроля приема лекарств, недисциплинированность больных и др.). Однако они имеют скорее организационный характер, и их устранение, несомненно, позволит повысить эффективность лечения больных туберкулезом.

Литература

1. Перельман М.И. О концепции Национальной российской программы борьбы с туберкулезом. Пробл туб 2000; 3:51-5.
2. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М; 1980.
3. Хоменко А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза. Клин фармакол тер 1998; 4:16-20.
4. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programs. WHO; 1997.
5. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости. Рус мед журн 2000; 12:496-509.
6. Валиев Р.Ш. Особенности течения и эффективность лечения различных вариантов деструктивного туберкулеза легких в современных социально-экономических условиях [автореф. диссертации]. М; 2000.
7. Хоменко А.Г. Методика современной химиотерапии туберкулеза. Пробл туб 1988; 8:53-8.
8. Васильева И.А. Эффективность двухэтапной краткосрочной химиотерапии туберкулеза легких [автореф. диссертации]. М; 1997.
9. Мишин В.Ю. Современная тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Материалы конференции ММА «Инфекционные болезни на рубеже 21 века». М; 2000. с. 5-6.
10. Соколова Г.Б., Корякин В.А., Хальбаева И.В. и др. Комплексная химиотерапия больных туберкулезом – новые режимы и лекарственные формы. Пробл туб 1993; 5:21-3.
11. Соколова Г.Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции. М.; 2000.
12. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза – история и современность. Пробл туб 1996; 3:2-6.
13. Хоменко А.Г., Пунга В.В., Гришина М.Б. и др. Эффек-

- тивность химиотерапии больных туберкулезом в интенсивной фазе (2–3 месяца). Пробл туб 1996; 5:13-6.
14. Воронина Г.А. Эффективность химиотерапии больных остро прогрессирующим туберкулезом легких [автореф. диссертации]. М; 1999.
 15. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). М; 2000. с. 290-7.
 16. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. СПб; 2000. с. 293.
 17. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Материалы научной конференции ММА «Инфекционные болезни на рубеже 21 века». М; 2000. с. 4.
 18. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Фторхинолоны в лечении туберкулеза органов дыхания. Рус мед журн 1999; 5:234-6.
 19. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл туб 2001; 3:22-9.
 20. Кильдюшева Е.И. Эффективность комбинированной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких в сочетании с краткосрочным искусственным пневмотораксом [автореф. диссертации]. М; 2001.