

## Обзор: Актуальные вопросы химиотерапии туберкулеза в Европейском регионе ВОЗ

Ричард Залескис

Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

Прошло более 100 лет после открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза (ТБ) и более 60 лет как стали доступны для лечения этой болезни противотуберкулезные препараты. Однако ТБ по-прежнему является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1,2]. В конце 70-х гг. прошлого века появилась надежда на ликвидацию этого грозного заболевания. Но, к сожалению, эта надежда не оправдалась, и, как известно, ТБ и сейчас является одной из главных причин смертности и потери трудоспособности, особенно в странах с низким и средним экономическим уровнем.

Согласно последним расчетным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. в мире было инфицировано *Mycobacterium tuberculosis* почти 2 миллиарда человек, 8,8 миллионов человек заболели ТБ (включая 650 000 больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и 1,1 миллиона лиц с ВИЧ-инфекцией) и 1,4 миллиона умерли от ТБ [1]. В Европейском регионе ВОЗ (53 страны) за последние несколько лет заболеваемость ТБ постепенно снизилась. В 2010 г. было зарегистрировано 330 000 впервые выявленных больных ТБ (34 на 100 000 населения), что составило 5,6% от заболевших мире ТБ [1]. Казалось бы, это не так плохо. Однако эпидемиологическая ситуация по ТБ в 18 высокоприоритетных странах по ТБ<sup>1</sup> остается весьма напряженной. Регистрируемая заболеваемость ТБ в этих странах в 2 раза выше, чем в целом по региону и в 14 раз выше, чем в странах Европейского Союза, что составляет 87% от всей заболеваемости в Регионе. Кроме того, в этих странах зарегистрирован самый высокий уровень МЛУ-ТБ среди всех стран мира [3].

Следует отметить, что одной из важнейших причин неудовлетворительной эпидемиологической ситуации по ТБ в Европейском регионе является неэффективное лечение больных. Среди всех регионов мира наш регион имеет самый низкий показатель успешного лечения ТБ – 68% среди впервые выявленных больных (целевой показатель – 85%). Вероятно, это может быть связано с высоким уровнем лекарственной устойчивости. Но нельзя также не принимать во внимание неэффективное лечение больных ТБ вследствие несоблюдения общепринятых принципов и режимов химиотерапии, отсутствия надлежащего контроля за приемом противотуберкулезных препаратов, поддержки больных и ряда других причин.

### История вопроса

Лечение туберкулеза имеет длинную историю. До открытия *Mycobacterium tuberculosis* и эффективных противотуберкулезных препаратов практиковался целый ряд различных методов лечения: кровопускание, очищение кишечника, постельный режим, верховая езда, лечение на горных и морских курортах, применение рыбьего жира, касторового масла. Использовались также и хирургические методы лечения: прерывание диафрагмального нерва, торакопластика, пневмоторакс, пневмоперитонеумидр. [4]. В течение почти двух столетий до появления современной противотуберкулезной химиотерапии хирургические методы играли ведущую роль в лечении ТБ. Еще в 1726 г. британский хирург Barry вскрыл гнойную каверну. В конце 80-х гг. 19 века Carlo Forlanini ввел в практику пневмоторакс. В 1890 г. Spengler выполнил первую торакопластику. В 1891 г. Tuffier произвел клиновидную резекцию легкого больному ТБ. В 1938 г. Monaldi предложил торакостомию для лечения кавернозного ТБ. В 1933 г. Liliental выполнил первую успешную пневмонэктомию по поводу ТБ, а в 1947 г. Лев Константинович Богуш впервые подобную операцию по поводу ТБ в Советском Союзе [4].

Роберт Кох вслед за открытием *Mycobacterium tuberculosis* в 1890 г. применил в качестве лечебного средства туберкулин. К сожалению, эта попытка закончилась неудачей, и туберкулин не был признан как лечебный препарат.

Эра противотуберкулезной химиотерапии берет свое начало с 1944 г., когда S. Waxman и A. Schatz открыли стрептомицин, а в 1952 г. был синтезирован изониазид. В период 1952 – 1955 г.г. была предложена первая схема химиотерапии туберкулеза, состоящая из трех противотуберкулезных препаратов: изониазида, стрептомицина и ПАСК. Следует помнить, что тысячи больных ТБ были спасены, благодаря этой комбинации препаратов. В 1958 г. была предложена методика лечения, предусматривающая контроль медперсонала за приемом противотуберкулезных препаратов больными, что актуально до настоящего времени. Наконец, в начале 1970 г.г. в клиническую практику были введены рифампицин и пиперазид, которые в комбинации с изониазидом и стрептомицином (или этамбутолом) положили начало современной химиотерапии лекарственно-чувствительного ТБ [5].

К сожалению, имеющиеся в нашем распоряжении средства контроля и профилактики ТБ, достаточно стары. Так «возраст» многих диагностических средств составляет более 100 лет, лекарственных препаратов –

<sup>1</sup> Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Эстония, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Румыния, Российская Федерация, Таджикистан, Турция, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

более 40 лет, а вакцины БЦЖ - более 85 лет. Безусловно, для эффективной борьбы с ТБ в настоящее время жизненно необходимы новые диагностические лабораторные технологии, противотуберкулезные препараты и вакцины. В 1998 г. был раскрыт геном *Mycobacterium tuberculosis*, что явилось основой для разработки новых вакцин и противотуберкулезных препаратов.

#### **Основные принципы контроля и профилактики ТБ и стратегия «Остановить ТБ»**

Современная эпидемиологическая ситуация по ТБ, к сожалению, свидетельствует о том, что профилактика и борьба с ТБ далеки от совершенства и требуют срочной оптимизации для их улучшения. Особенно это касается химиотерапии ТБ как важнейшего в настоящее время средства контроля ТБ. Поступающие в ВОЗ из разных стран данные наглядно свидетельствуют о том, что предпринимаемые усилия по реализации стратегии «Остановить ТБ», в частности, по стратегии лечения ТБ, еще не достаточны. Большое число больных туберкулезом в мире, особенно с МЛУ-ТБ, а также в сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительное число лиц (около 2 млн.) ежегодно умирающих от ТБ, представляют большую проблему. Основные положения стратегии «Остановить ТБ», базируется на трех основных принципах профилактики и контроля ТБ:

1. Раннее выявление, диагностика и лечение контагиозных (МБТ+) больных ТБ.
2. Раннее выявление, диагностика и лечение неконтагиозных (МБТ-) больных ТБ (чтобы они не стали контагиозными).
3. Профилактика ТБ:
  - не допустить перехода ТБ инфекции в болезнь
  - не допустить, чтобы неинфицированные *Mycobacterium tuberculosis* лица стали инфицированными.

В 2006 г. ВОЗ разработала новую стратегию «Остановить ТБ» с целью существенно сократить к 2015 г. глобальное бремя туберкулеза в соответствии цели развития тысячелетия в области развития (ЦРТ) и задачами Партнерства "Остановить туберкулез" [6].

Эта стратегия является в настоящее время единым международным подходом для качественного контроля ТБ и состоит из 6 компонентов:

1. Продолжение распространения эффективно реализуемой стратегии DOTS:
  - политическая приверженность в сочетании с адекватным и устойчивым финансированием;
  - своевременное выявление и диагностика заболевания с помощью бактериологических исследований гарантированного качества;

- стандартная контролируемая химиотерапия в сочетании с оказанием поддержки пациентам;
- эффективная система снабжения и управления лекарственными средствами;
- мониторинг и оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий.

2. Борьба с ТБ-ВИЧ, МЛУ-ТБ с учетом потребностей больных из малоимущих и уязвимых групп населения.
3. Содействие укреплению системы здравоохранения на основе развития первичной медико-санитарной помощи.
4. Привлечение всех поставщиков медицинских услуг.
5. Расширение прав и возможностей лиц с ТБ и общественных организаций через партнерское сотрудничество.
6. Поддержка и развитие научных исследований.

Если внимательно проанализировать все компоненты стратегии «Остановить ТБ», то практически все из них, так или иначе, относятся к лечению ТБ как одного из главных направлений для эффективной борьбы с ТБ. А какова же ситуация с лечением ТБ в Европейском регионе? Она весьма плачевна, о чем свидетельствуют последние данные официальной статистики ВОЗ [1].

В то время как показатель выявления ТБ в Европейском регионе ВОЗ в последние годы постоянно возрастал и в 2010 г. достиг 74%, будучи самым высоким в мире (ЦРТ<sup>2</sup> – 70% от расчетного количества больных с положительным результатом микроскопии мокроты), Региональный показатель успешного лечения является самым плохим по сравнению с другими Регионами ВОЗ и в 2009 г. составил 68% у впервые выявленных больных [1]. Это гораздо ниже, чем показатель, соответствующий глобальной цели (ЦРТ - 85%) (рис. 1).

Главными причинами безуспешного лечения являются:

- Запоздалое выявление ТБ. С одной стороны это происходит из-за позднего обращения пациентов за медицинской помощью, а с другой - из-за несвоевременной диагностики ТБ. В результате у больных развивается запущенный, тяжелый ТБ, уже не поддающийся химиотерапии, а нередко больные погибают еще до начала лечения.

- Неэффективное лечение больных ТБ. Нередко больные прерывают лечение из-за недостаточной поддержки со стороны медицинского персонала и сообщества. Наблюдается длительная госпитализация с плохими условиями пребывания пациентов в стационарах и плохим инфекционным контролем, что часто приводит к суперинфекции, в том числе резистентными

<sup>2</sup> ЦРТ – цели развития тысячелетия, установленные на Генеральной Ассамблее ООН в 2000 году

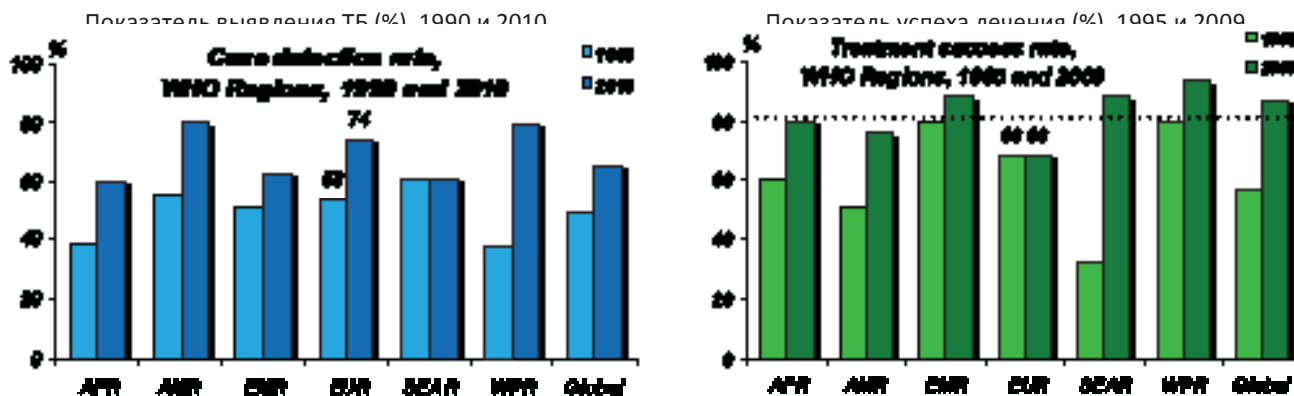


Рис. 1. ЦРТ бс, Европейский регион ВОЗ (EUR)

штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Нельзя не упомянуть также об ошибках врачей в назначении рациональных схем химиотерапии и недостаточном индивидуальном подходе к каждому пациенту.

- Несомненно, МЛУ-ТБ является одним из главных факторов безуспешного лечения больных в нашем Регионе. Однако следует помнить, что проблема МЛУ-ТБ вызвана, прежде всего, неудачным лечением впервые выявленных больных со штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительными к противотуберкулезным препаратам. Поэтому первичной является профилактика МЛУ-ТБ, т.е. своевременное выявление и правильное лечение впервые выявленных больных ТБ, у большинства из которых заболевание вызвано *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительными к противотуберкулезным препаратам [7].

- В последние годы в Европейском регионе стремительно растет число больных ТБ, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией [1]. ВИЧ-инфекция является решающим фактором риска развития ТБ. Среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), риск развития ТБ в 20-37 раз выше, чем среди лиц, не инфицированных ВИЧ. На ТБ приходится более четверти всех смертей среди ЛЖВ. В 2009 г. доля ВИЧ-инфицированных лиц среди впервые выявленных больных ТБ составила 3,9%. У больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, наблюдаются тяжелые и прогрессирующие формы туберкулеза, что приводит к безуспешному лечению и частым летальным исходам.

**Принципы химиотерапии ТБ в свете рекомендаций ВОЗ**

Как уже было подчеркнуто выше, одной из важных задач работы нацио-нальных программ борьбы с ТБ (НПТ) является раннее выявление и лечение всех больных ТБ. Однако лечение больных ТБ можно назвать краеугольным камнем деятельности любой НПТ.

В 2010 г. вышло в свет 4-е издание рекомендаций ВОЗ по лечению ТБ (5). Для разработки этих рекомендаций была сформирована рабочая группа независимых экспертов, которая определила семь ключевых

вопросов: длительность лечения рифампицином впервые выявленных больных; дозировка и частота применения лекарств у этих больных; исходный режим химиотерапии в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду; лечение ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией; мониторинг исследования мокроты в процессе лечения; продление лечения; повторное лечение. Затем был проведен всесторонний обзор имеющихся научных данных по каждому вопросу. После этого рабочая группа сформулировала рекомендации на основании качества доказательств, эффективности и стоимости лечения, а также сравнительной оценки пользы и вреда. Качество доказательств оценивалось по системе GRADE (система уровней оценки, разработки и определения рекомендаций). В процессе оценки с применением GRADE качество массива доказательств определяется, как степень, до которой специалист может быть уверен в том, что оценки эффекта (желательного или нежелательного), полученные на основе имеющихся данных, близки к реальному эффекту рассматриваемых мер. Полезность оценки эффекта (мероприятия) зависит от уровня уверенности в этой оценке. Чем выше качество доказательств, тем вероятнее возможность предложить настоятельную рекомендацию. Сила рекомендаций и качество доказательств представлены в таблице 1.

Ниже приводятся рекомендации по химиотерапии различных категорий больных ТБ (5). Химиотерапия впервые выявленных больных ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам показана в таблице 2.

Следует особо подчеркнуть, что ранее рекомендованный режим химио-терапии **2HRZE/6HE** для лечения вновь выявленных больных ТБ рекомендуется больше не применять. Это настоятельная рекомендация с высоким качеством доказательств.

На территориях с высоким уровнем устойчивости к изониазиду (Н) рекомендуется следующая стандартная схема химиотерапии вновь выявленных больных ТБ: **2HRZE/4HRE** (Слабая рекомендация/Недостаточно доказательств, мнение экспертов).

**Таблица 1.** Сила рекомендаций и качество доказательств по системе GRADE

Сила рекомендации	Качество доказательств
Настоятельная	Желаемый эффект применения этой рекомендации перевешивает нежелательные последствия. Отвечает на вопрос «должно» ли «не должно»
Условная	Желаемый эффект применения рекомендации, возможно, перевесит последствия, но доказательства в поддержку этой рекомендации неопределенные. Отвечает на вопрос «может быть»
Слабая	Недостаточно доказательств в поддержку этой рекомендации, и они основаны на мнении экспертов и практическом опыте. Отвечает на вопрос «может быть»

**Таблица 2.** Стандартные режимы химиотерапии у вновь выявленных больных ТБ

Интенсивная фаза	Фаза продолжения	Сила рекомендаций
<b>HRZE*/ежедн./ 2 мес.</b> H – изониазид R – рифампицин Z – пиразинамид E – этambutол *при ТБ менингите применять стрептомицин вместо E	<b>HR/ежедн./ 2 мес.</b>	Настоятельная рекомендация/ высокое качество доказательств
	<b>HR/3 раза в нед./2 мес.</b>	Условная рекомендация/ высокое или умеренное качество доказательств

Известно, что больные неохотно принимают любые лекарства, особенно токсические противотуберкулезные препараты и в таком большом количестве. А нерегулярный прием химиопрепаратов приводит к плохим результатам лечения и развитию лекарственной устойчивости. Поэтому уместно еще раз напомнить, что прием противотуберкулезных препаратов должен осуществляться под непосредственным контролем медперсонала и с оказанием всяческой поддержки больным.

Нередко со стороны медицинского персонала приходится слышать упреки в адрес больных ТБ (особенно социально дезадаптированных) в нарушении режима, отказе от приема лекарств, самовольных отрывах от лечения и т.д. На основании тщательного и достоверного анализа противотуберкулезной работы многих стран можно категорически утверждать, что постоянная поддержка пациентов во время лечения (повторные объяснительные беседы, непосредственное наблюдение за приемом противотуберкулезных препаратов, минимальная материальная помощь в виде

проездных билетов до медицинского учреждения и продуктовых пакетов и др.) приводит к значительному улучшению результатов лечения. Поэтому в настоящее время возлагать вину на пациентов из-за плохих исходов лечения не всегда корректно. Прежде всего, медицинский персонал и общество в целом должны внимательно анализировать свою работу и особенно ошибки.

Недавно ушедший от нас профессор John Sbarbago писал, что «Приблизительно одна треть пациентов не принимает лекарства регулярно, как было назначено врачом, и, возможно, одна треть пациентов, которые принимают лекарства, делают ошибки при самостоятельном приеме» (*Ann. Allergy 1990*). Более того, «...несоблюдение требований – это естественная реакция нормальных, здравомыслящих людей: человек, который продолжает глотать таблетки или получать инъекции с абсолютной регулярностью при отсутствии поддержки и помощи со стороны других людей, – это аномалия» (*Annik Rouillion, Bull IUAT 1972; 47; 68-75*).

В дополнение к вышесказанному следует отметить, что комбинации противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами доказанной биодоступности предотвращают монотерапию, а следовательно, препятствуют развитию лекарственной устойчивости.

#### Значение лабораторной службы в диагностике и лечении ТБ

Анализируя современные рекомендации по химиотерапии ТБ очень важно затронуть чрезвычайно важный вопрос, касающийся **бактериологической службы**. Не будет преувеличением подчеркнуть, что хорошо налаженная лабораторная служба является фундаментальной частью борьбы с ТБ. Сегодня невозможно себе представить выявление и диагностику ТБ, качественный эпиднадзор за ТБ, включая МЛУ-ТБ, назначение правильных режимов химиотерапии в самом начале лечения, и наконец, мониторинг лечения без лабораторной поддержки.

В 1882 г. Роберт Кох в Берлине сделал свой гениальный доклад об открытии возбудителя ТБ и сформулировал три постулата, ставшие общей концепцией медицинской бактериологии (рис. 2). Поэтому Роберт Кох по праву считается основателем медицинской бактериологии. Бактериоскопия мокроты по Цилю-Нильсену, а в дальнейшем и люминисцентная микроскопия базируются именно на основе открытия Р. Коха. Бактериоскопия мокроты пережила века и до сих пор является одним из главных методов быстрого (1-2 дня) выявления бациллярных больных, что помогает в решении эпидемиологических и клинических задач, включая назначение химиотерапии сразу после обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУБ), если быстрые молекулярные методы не доступны.



Конечно, нельзя не упомянуть и о недостатках данного метода, а именно, слабой чувствительности (необходимо, по крайней мере, 5000 микробных тел/мл); обнаружение КУБ (туберкулезных и нетуберкулезных) как живых, так и мертвых; низкой чувствительности при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции.

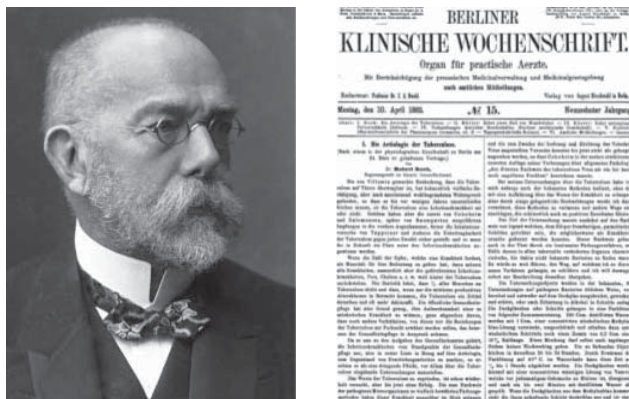


Рис. 2. Портрет Р. Коха и публикация об открытии возбудителя ТБ

Современный алгоритм бактериоскопической диагностики ТБ заключается в следующем:

- Исследовать два образца мокроты, при гарантированном качестве исследования и надлежащей организации работы;
- Положительный результат: обнаружение в мазке в 100 полях зрения одной или более КУБ;
- Последним руководством ВОЗ подтверждена точность микроскопического исследования двух последовательно взятых мазков, так называемого метода «диагностика в тот же день» (8).

Данный алгоритм ускоряет выявление больных, подозрительных на ТБ, а следовательно способствует незамедлительному назначению противотуберкулезной химиотерапии.

Само собой разумеется, что современные особенности ТБ - быстрое распространение МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированного ТБ – диктуют новые требования к диагностике и лечению ТБ. К сожалению, не оправдалось предсказание знаменитого G. Canetti, который писал: “Поскольку оптимальная химиотерапия туберкулеза, вызванного дикими штаммами, решительно снижает частоту возникновения устойчивости, преобладает всеобщее мнение, что устойчивость станет достоянием истории.” (9). Таким образом, остро необходимы инновационные и быстрые методы лабораторной диагностики ТБ, включая определение устойчивости микобактерий ТБ к противотуберкулезным препаратам. Даже так называемый «золотой стандарт», т.е. культуральное исследование с помощью посева мокроты на плотные питательные среды по Левенштейну-Йенсену, нас сегодня не может удовлетворить ввиду

длительности ожидания ответа (от 30 до 60 дней), а также трудоемкости процесса (приготовление питательных сред вручную) и значительных финансовых затрат.

Новые методы лабораторной диагностики ТБ, в том числе молекулярные, необходимы по следующим причинам:

- с целью ранней диагностики ТБ, в том числе бактериологически отрицательных случаев ТБ, часто ассоциированных с ВИЧ;
- для быстрой диагностики лекарственно-устойчивого ТБ и
- для назначения правильных режимов химиотерапии в самом начале лечения, особенно больным, ранее получавшим противотуберкулезную химиотерапию, и больным МЛУ-ТБ.

Введение в практику инновационных бактериологических методов при ТБ во временном аспекте, сравнительной длительности исследования и чувствительности методов представлены в таблице 3 (8, 9).

Мы не будем останавливаться на подробной характеристике новых бактериологических методов, т.к. планируем специальную публикацию по этой теме. Этот вопрос мы затронули лишь для того, чтобы перейти к описанию химиотерапии больных ТБ, ранее получавших лечение, и больных МЛУ-ТБ.

#### Химиотерапия больных ТБ, ранее получавших лечение.

Перед тем как назначить лечение больным ТБ, получавшим противотуберкулезную химиотерапию в прошлом, рекомендуется культуральное исследование мокроты и тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) до начала или во время лечения, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину. При возможности быстрого молекулярного ТЛЧ необходимо руководствоваться результатами теста. При невозможности быстрого молекулярного ТЛЧ рекомендуется назначить эмпирический режим химиотерапии МЛУ-ТБ (5). Рекомендации по стандартным режимам химиотерапии больных ТБ, ранее получавших противотуберкулезное лечение, приведены в таблице 4.

#### Химиотерапия больных МЛУ-ТБ.

Для лечения больных МЛУ-ТБ необходимы противотуберкулезные препараты 2-го ряда гарантированного качества. Рекомендации ВОЗ по химиотерапии МЛУ-ТБ, включая силу рекомендаций по системе GRADE, представлены в таблице 5 (10).

Следует отметить, что все перечисленные в таблице 5 рекомендации имеют очень низкое качество доказательств, поскольку в мире не многие страны имеют возможность лечения МЛУ-ТБ по индивидуальным схемам. Постепенное накопление мирового опыта лечения МЛУ-ТБ, несомненно, позволит увеличить достоверность данных рекомендаций.

Таблица 3. Новые технологии бактериологической диагностики ТБ

Год	Технология	Длительность исследования	Чувствительность
До 2007 г.	Бактериоскопия по Цилю-Нильсену (ЦН)	2-3 дня	Базовый уровень по Левенштейну-Йенсену (ЛЙ)
2007 г.	Культура (плотные среды)	30-60 дней	+ 10% по сравн. с ЛЙ
2007 г.	Культура (жидкие среды)	15-30 дней	+ 10% по сравн. с ЛЙ
2008 г.	Молекул. ген. анализ -Line Probe Assay (1 ряд: Rif & INH)	2-4 дня	Только БК+ по мазку
2009 г.	СД-люминисцентная микроскопия	1-2 дня	+ 10% по сравн. с ЦН
2010 г.	NAAT - тест амплификации нуклеиновой кислоты (ТБ, Rif), включая Xpert MTB/RIF	90 мин.	+ 40% по сравн. с ЦН

Таблица 4. Стандартные режимы химиотерапии больных ТБ, ранее получавшим противотуберкулезное лечение.

Возможность теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)	Вероятность МЛУ-ТБ (регистрационная группа)	
Возможен рутинно	Высокая (безуспешное лечение)	Средняя или низкая (рецидив, прерванное лечение)
Быстрый молекулярный ТЛЧ	Результат ТЛЧ возможен в течение 1-2 дней для подтверждения или исключения МЛУ-ТБ и для выбора режима лечения	
Конвенциональный ТЛЧ	Ожидая результаты ТЛЧ	
	<b>Эмпирический режим для МЛУ-ТБ</b> Модифицировать после получения результатов ТЛЧ	<b>2HRZE<sup>s</sup>/1HRZE/5HRE</b> Модифицировать после получения результатов ТЛЧ
ТЛЧ не возможен	<b>Эмпирический режим для МЛУ-ТБ</b> Модифицировать после возможности ТЛЧ и получения результатов	<b>2HRZE<sup>s</sup>/1HRZE/5HRE</b> Модифицировать после возможности ТЛЧ и получения результатов

Таблица 5. Химиотерапия МЛУ-ТБ

Рекомендация	Сила рекомендаций
Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин	Настоятельная/ очень низкое качество доказательств
Фторхинолоны поздней генерации	Условная/ высокое качество доказательств
Этионамид (протионамид)	Настоятельная/ очень низкое качество доказательств
Интенсивная фаза: 4 препарата 2-го ряда (включая один из п/э: канамицин, амикацин, капреомидин) + пиперазид	Условная/ очень низкое качество доказательств
Пиперазид, фторхинолон, п/э препарат, этионамид (протионамид) и либо циклосерин или ПАСК (если циклосерин не может быть применен)	Условная/ очень низкое качество доказательств

Что касается длительности химиотерапии при МЛУ-ТБ, то ВОЗ рекомендует следующее (10):

Интенсивная фаза – 8 мес. мин.

- Общая продолжительность – 20 мес. мин. (если лечение МЛУ-ТБ проводится впервые)

(Условные рекомендации/очень низкое качество доказательств)

**Критические вопросы, связанные с лечением больных ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ ТБ).**

Как в свое время отмечал профессор Stefan Grzybowski, известный канадский ученый и специалист по вопросам болезней легких и ТБ, одних лекарств для лечения ТБ не достаточно. С этим нельзя не согласиться. Ярким примером является безуспешное лечение больных ТБ с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Несчастные люди становятся больными М/ШЛУ-ТБ не из-за отсутствия противотуберкулезных препаратов, а в силу ряда организационных причин, упомянутых выше. Поэтому крайне необходимо обеспечить следующий чрезвычайно важный комплекс мер для эффективной борьбы с М/ШЛУ-ТБ:

- Укрепление **базового контроля ТБ** (качественная реализация стратегии «Остановить ТБ»).
- Обеспечение наличия противотуберкулезных **препаратов 1го ряда гарантированного качества** и их рационального использования.
- Улучшение доступа к противотуберкулезным **препаратам 2го ряда гарантированного качества** по доступным ценам.
- Правильный выбор **режима лечения** больных ТБ, включая М/ШЛУ-ТБ.
- Определение показаний, противопоказаний и методов для **хирургического лечения** больных М/ШЛУ-ТБ.
- Нарастивание **лабораторного потенциала**, включая молекулярные тесты для быстрого выявления ТБ и определения лекарственной чувствительности.
- Улучшение **инфекционного контроля** на всех уровнях.
- Безотлагательное решение проблемы **кризиса с рабочей силой** в здравоохранении.
- Мобилизация **финансовых ресурсов** для предотвращения и лечения М/ШЛУ-ТБ.
- Участие в научно-практических исследованиях в разработке **новых диагностических средств, противотуберкулезных лекарственных препаратов и вакцин.**

Все эти вопросы подробно описаны в новом документе Европейского регионального бюро ВОЗ «Консолидированный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011-2015 г.г.» (7).

**Список литературы**

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011, ISBN 978 92 4 156438 0 [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)
2. Lönnroth K., Castro K.G., Chakaya JM. Tuberculosis control and elimination in 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet (Tuberculosis)* May 2010: 13-28.
3. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf)
4. Залескис Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза. *Пробл. туб.* 2001, 1: 3-5.
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines fourth edition: 2010. WHO/HTM/TB/2009.420. ISBN 978 92 4 154783 3 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)
6. World Health Organization. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals: WHO/HTM/TB/2006.368. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_STB\\_2006.368\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf)
7. World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011-2015, 2011. ISBN 978 92 890 0246 2-<http://www.euro.who.int/pubrequest>
8. World Health Organization. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics: WHO 2010 [http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework\\_rev\\_june2011.pdf](http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_rev_june2011.pdf)
9. Canetti G. Drug-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703.
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update: WHO/HTM/TB/2011.6. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf)