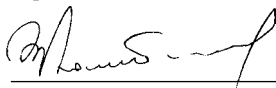


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

3 февраля 2004 г.

Регистрационный № 70-0804

**МЕТОДИКА МОНИТОРИНГА  
И МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ  
ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** НИИ пульмонологии и фтизиатрии

**Авторы:** Г.Л. Гуревич, В.В. Борщевский, Е.М. Скрягина, Л.К. Суркова, Г.С. Авдеев, А.П. Астровко, Н.В. Егорова

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Разделение микобактерий туберкулеза (МБТ) на чувствительные и устойчивые к противотуберкулезным препаратам (ППП) проводится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями. Мерой или критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, ингибирующая рост МБТ в стандартных условиях постановки опыта. Устойчивыми считаются МБТ, которые сохраняют способность к росту при определенных концентрациях ППП в питательной среде.

Бактериологически популяция МБТ считается резистентной, если 1% бактерий и более устойчивы к определенной концентрации антибактериального препарата.

В соответствии с критериями ВОЗ выделяют:

– *монорезистентность*, или лекарственную устойчивость (ЛУ) возбудителя туберкулеза, установленную к одному ППП;

– *множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), мультирезистентность* МБТ, к которой относят случаи резистентности к двум и более ППП, или если два из них изониазид и рифампицин;

– *полирезистентность* возбудителя туберкулеза, к которой относят другие случаи резистентности к двум и более ППП, если в их число не входит одновременное сочетание изониазида и рифампицина.

Например, по данной классификации устойчивость МБТ к изониазиду квалифицируется как монорезистентность, устойчивость к изониазиду, рифампицину и этамбутолу — как мультирезистентность, а устойчивость к изониазиду, пипразинамиду и этамбутолу — как полирезистентность.

Существует также термин «*поливалентная резистентность* (или лекарственная устойчивость)», с помощью которого обозначается сочетанная ЛУ к изониазиду, рифампицину и большинству основных и резервных ППП.

ЛУ бывает первичной и приобретенной (или вторичной). По рекомендации ВОЗ выделяют также *устойчивость у больных с неизвестным статусом лечения*.

*Первичная ЛУ* обнаруживается у пациентов, которые ранее не получали ППП или лечились менее 1 мес. Такие больные инфицировались уже резистентными МБТ.

*Приобретенная (вторичная) ЛУ регистрируется у больных туберкулезом, которые ранее получали лечение ПТП.*

### **ПРИЧИНЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

ЛУ МБТ возникает в результате случайных спонтанных мутаций в бактериальной хромосоме. В настоящее время известно, что устойчивость к изониазиду ассоциирована с мутацией в гене *katG*, кодирующем каталазу и пероксидазу, кросс-резистентность к изониазиду и этионамиду — с мутацией в гене *inhA*, устойчивость к рифампицину — с мутацией в гене *rpoB*, кодирующем бактериальную РНК-полимеразу, к стрептомицину — с мутацией в гене *rpsL*, кодирующем 16S субъединицу рибосомы, к фторхинолонам — с мутацией в гене *gyrA*, кодирующем ДНК-гиразу, к пиперазину — с мутацией в гене *ppsA*, кодирующем пиперазинидазу и никотинамидазу.

Поли- или мультирезистентность являются результатом серии независимых мутаций в различных генах. Развитие ЛУ, в том числе полирезистентности МБТ — следствие селекции резистентных мутантов в результате неадекватной химиотерапии, а именно использования неадекватных схем лечения по комбинации и дозировке препаратов, срокам лечения и несоблюдение больными предписанной схемы лечения.

Определенную роль в формировании ЛУ имеет ослабление защитных сил макроорганизма. Если естественная или приобретенная резистентность макроорганизма достаточно высока, то многочисленные лекарственно-устойчивые МБТ, появляющиеся в процессе лечения могут быть элиминированы, т.е. лечение остается эффективным. В противном случае происходит беспрепятственное размножение и селекция лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя.

Причинами, способствующими развитию ЛУ (в дальнейшем — поли- и мультирезистентности) МБТ, являются прежде всего ятрогенные факторы, а также объективные особенности макроорганизма и возбудителя.

### *1. Ятрогенные факторы:*

#### 1. Ошибки в проведении химиотерапии:

1.1. Отсутствие лечения или позднее назначение химиопрепаратов.

#### 1.2. Назначение неадекватных режимов химиотерапии:

– длительное назначение монотерапии (например, при лечении больных рифампицином или стрептомицином в связи с ошибочно предполагаемым неспецифическим заболеванием в случае наличия у них недиагностированного активного туберкулезного процесса, требующего назначения полихимиотерапии);

– применение только двух или трех препаратов в начальной фазе лечения больных с впервые установленным диагнозом бациллярного туберкулеза при наличии резистентности к изониазиду;

– добавление только одного препарата в случаях неудачи в лечении и обострении специфического процесса, что равносильно монотерапии и также способствует селекции резистентных микобактерий;

– прерывание курса химиотерапии в связи с развитием побочных реакций и по причине хронического алкоголизма;

– применение неадекватных (сниженных) доз ПТП;

– неправильное хаотичное применение химиопрепаратов.

#### 2. 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 антимикобактериальной активностью.

#### 3. Несоблюдение пациентом режима лечения:

– вследствие недостаточной информированности больного о вреде монотерапии, частых и длительных перерывов в лечении и о необходимости строгого соблюдения предписанного режима химиотерапии;

– вследствие недостаточного контроля за приемом лекарств.

### *II. Объективные факторы:*

1. Распространенность туберкулезного процесса и полостей распада в легочной ткани.

2. Снижение иммунореактивности.

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**

Лекарственно-устойчивый туберкулез легких — это случай туберкулеза, вызванный штаммами МБТ, резистентными к действию одного или нескольких ПТП. Соответственно, туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ, определяется как мультирезистентный.

В клинической практике мультирезистентный туберкулез устанавливается при обязательном наличии двух факторов:

1. Лабораторных данных об устойчивости штамма МБТ к изониазиду и рифампицину (как минимум).

2. Продолжающемся выделении МБТ после проведенного полноценного курса полихимиотерапии с использованием стандартного режима, рекомендуемого для данной категории больных.

Важно сопоставить лабораторные данные о ЛУ МБТ с динамикой клинической картины болезни, особенно с характером бактериовыделения. Если между ними нет корреляции, необходимо обсудить это с бактериологами и при возможности повторить тест.

Клиническими критериями неудачи в лечении являются:

– отсутствие конверсии мокроты (бактериоскопически и/или культурально) после 3 мес. полноценной полихимиотерапии;

– отсутствие положительной рентгенологической динамики или прогрессирование процесса в легких после 3 мес. полноценной полихимиотерапии;

– наличие так называемого феномена «fall and rise» («снижения и подъема»), когда в начале лечения происходит резкое уменьшение или прекращение бактериовыделения, а затем, через 1–2 мес. МБТ вновь начинают обнаруживаться в мокроте.

При отсутствии клинико-рентгенологической динамики и продолжающемся бактериовыделении в процессе длительного лечения больного необходимо исключить следующие случаи и возможности:

– недобросовестный прием больным назначенных ему ПТП или их непереносимость;

– сопутствующую легочную патологию (пневмонию, эмболию легочных сосудов, опухолевый процесс), вызывающую рентгенологическое ухудшение.

– случаи несоответствия между результатами культурального и бактериоскопического исследований, когда у больного с распространенным деструктивным туберкулезом легких уже нет роста культуры МБТ, но в течение нескольких месяцев продолжают бактериоскопически обнаруживаться «нежизнеспособные» кислотоустойчивые МБТ.

Обратную диссоциацию между результатами культурального исследования и бактериоскопией, когда у больного достигнута негативация мазков мокроты, но удается выделить культуру МБТ, следует трактовать как этап в излечении больного.

Клинический критерий резистентности (мультирезистентности) показывает, что при данной степени резистентности МБТ *in vitro* не достигается положительной клинической динамики заболевания под влиянием стандартного режима противотуберкулезной химиотерапии.

Таким образом, только после твердой уверенности в неэффективности проводимого лечения можно говорить о наличии бактериологически доказанной или «скрытой» мультирезистентности МБТ.

## **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **Клиническое значение**

ЛУ МБТ является важным фактором, осложняющим лечение больного туберкулезом и снижающим его эффективность.

При наличии у пациента ЛУ к одному препарату существенных отличий в клинических проявлениях заболевания и его течения не выявляется. При подборе адекватной комбинации ПТП эффективность лечения не снижается по сравнению с больными, выделяющими лекарственно-чувствительные МБТ.

Развитие МЛУ МБТ (мультирезистентности) утяжеляет течение туберкулеза и является одним из ведущих факторов, снижающих эффективность лечения больных, увеличивает его стоимость и в итоге ведет к развитию практически неизлечимых форм заболевания. При наличии у пациента МЛУ МБТ наблюдается большая рас-

пространенность процесса, прогрессирующее течение заболевания, высокая вирулентность МБТ, иммунологические и метаболические нарушения в организме больного. Таким образом, развитие мультирезистентного туберкулеза уже само по себе является доказательством ослабления защитных сил организма и важным прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания.

### **Эпидемиологическое значение**

Больные лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, особенно с мультирезистентными формами туберкулеза органов дыхания эпидемиологически более опасны из-за высокой вирулентности МБТ, большей длительности бактериовыделения, высокого уровня контагиозности не только для иммунокомпрометированных, но и для здоровых лиц (в том числе медицинского персонала).

Эпидемиологическое значение данной категории больных заключается прежде всего в том, что они представляют собой наиболее опасный источник туберкулезной инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза.

Наращение частоты ЛУ, утяжеление структуры ЛУ МБТ (увеличение удельного веса МЛУ) в клинике легочного туберкулеза свидетельствует о быстром распространении и эпидемической опасности лекарственно-устойчивого туберкулеза и требует включения в комплекс противотуберкулезных мероприятий дополнительных мер, в том числе и противоэпидемического характера.

*Приобретенная (вторичная) ЛУ* отражает адекватность и эффективность проведения химиотерапии у больных туберкулезом.

Удельный вес таких пациентов может составлять от 50 до 80% от всех предварительно леченных больных в странах или на территориях, где используются нестандартные или неполноценные режимы противотуберкулезной химиотерапии. При правильном проведении противотуберкулезной терапии в регионе, профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции удельный вес вторичной ЛУ должен значительно снизиться.

Уровень *первичной ЛУ* является отражением и находится в линейной зависимости от уровня приобретенной ЛУ среди населения. Чем больше больных, которые выделяют резистентные МБТ, тем больше риск передачи устойчивых МБТ здоровым людям и по-

явления новых случаев туберкулеза с первичной резистентностью. Поэтому показатель первичной ЛУ МБТ с эпидемиологических позиций отражает не только общую ситуацию с выявлением и лечением туберкулеза, но и степень изоляции бактериовыделителей и санитарно-гигиенические аспекты противотуберкулезной работы. Показатель первичной ЛУ позволяет оценить степень напряженности эпидемической ситуации.

Частота обнаружения первичной ЛУ МБТ у впервые выявленных больных обычно ниже, чем частота выявления приобретенной резистентности.

Резистентный туберкулез у впервые выявленных больных возникает в обстановке, когда противотуберкулезное лечение проводится неправильно в течение многих лет. При правильном проведении химиотерапии в регионе и профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции частота выявления первичного резистентного туберкулеза, по данным ВОЗ, не должна превышать 5%, а первичного мультирезистентного туберкулеза — 1%.

Соотношение случаев вторичного к первичному лекарственно-устойчивому туберкулезу важно для получения информации о сравнительной роли или вкладе в проблему резистентности в том или ином регионе 1) неадекватной терапии; 2) передачи инфекции.

Таким образом, мониторинг и эпидемиологический надзор за резистентностью к ПТП являются важными критериями эффективности выполнения Национальной программы по контролю над туберкулезом, так как выявляют неправильное использование лекарственных средств, недостатки в организации лечения больных, дефекты в работе бактериологических лабораторий и в проведении профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции.

## **ГРУППЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**

Подозрение на развитие мультирезистентного туберкулеза органов дыхания возникает в случаях:

– неудачи лечения по схемам, рекомендованным ВОЗ, или при возникновении рецидива туберкулеза после окончания лечения, если пациент не прерывал его и аккуратно принимал препараты;



– отсутствия положительного эффекта у больных с бациллярной формой туберкулеза после 2 курсов химиотерапии или повторного курса под непосредственным контролем;

– обратной конверсии результатов бактериоскопии мазков мокроты (повторное обнаружение МБТ) после негативации результатов исследования.

К группам повышенного риска развития ЛУ возбудителя туберкулеза относятся:

1. Лица, ранее лечившиеся ПТП, причем вероятность увеличивается в следующих случаях:

– при нарушении режима лечения, по причине хронического алкоголизма или развития побочных реакций на ПТП;

– при увеличении продолжительности лечения;

– при неадекватном режиме химиотерапии, неправильном приеме ПТП или перерывах в курсе лечения.

2. Больные туберкулезом, у которых сохраняется бактериовыделение (по данным бактериоскопии или культурального исследования) после 3 мес. проведения противотуберкулезного лечения.

3. Больные туберкулезом с остро прогрессирующим течением заболевания, а также с множественной деструкцией.

4. Больные туберкулезом с симптомами мальабсорбции (недостаточного всасывания), а также после гастроэктомии или удалении части кишечника.

5. Заболевшие туберкулезом лица, находившиеся ранее в контакте с больными лекарственно-устойчивым туберкулезом.

6. ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом или больные туберкулезом в сочетании со СПИДом в связи:

– с большим риском заражения первичным лекарственно-устойчивым туберкулезом (при прогрессивном истощении и дисфункции CD4+ клеток);

– с нарушением всасывания ПТП в желудочно-кишечном тракте;

– с возможным взаимодействием ПТП с другими лекарственными средствами, используемыми в терапии СПИДа, в частности с кетоконазолом, который способен полностью инактивировать изониазид и рифампицин при совместном приеме.

7. Мигранты из регионов с высоким уровнем лекарственно-устойчивого туберкулеза, а также социально дезадаптированные лица.

# МОНИТОРИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ

## Учет и мониторинг ЛУ МБТ

Клиническое и эпидемиологическое значение проблемы резистентности МБТ к ПТП обуславливает необходимость тщательного мониторинга показателей первичной и приобретенной ЛУ, а также их соотношения в каждом районе, области и в целом по Республике Беларусь.

Регистрацию случаев выявления больных туберкулезом с ЛУ по каждому региону необходимо проводить по специальной форме, разработанной в НИИ пульмонологии и фтизиатрии с учетом рекомендаций ВОЗ (см. табл. 1).

Таблица 1

### Бланк ежегодного отчета о лекарственно-устойчивых формах туберкулеза

Характеристика бактериовыведителей, состоящих на учете		Количество пациентов-бактериовыведителей I группы диспансерного учета*, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности (по состоянию на начало лечения)								Все бактериовыведители, состоящие на диспансерном учете, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности (по состоянию на конец отчетного года)**				
		пациенты, никогда не получавшие ПТП или лечившиеся менее 1 мес.		пациенты, получавшие лечение ранее (в течение 1 мес. и более)		неизвестный статус лечения		всего		всего		в том числе с хроническими формами туберкулеза		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Количество больных, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности													
1.1	Чувствительность к ПТП сохранена													

## Окончание таблицы 1

1.2	Наличие любой ЛУ														
2	Всего моно-резистентных случаев, из них:														
2.1	Резистентность только к изо-ниазиду (H)														
2.2	Резистент-ность только к рифампицину (R )														
2.3	Резистентность только к этамбутолу (E)														
2.4	Резистентность только к стрептомицину (S)														
2.5	Прочие														
3	Общее количество случаев с МЛУ, из них:														
3.1	H + R														
3.2	H + R + E														
3.3	H + R + S														
3.4	H + R + E + S														
3.4	Прочие														
4	Общее количество полирезистентных случаев (иных чем МЛУ), из них:														
4.1	H + E														
4.2	H + S														
4.3	H + E + S														
4.4	R + E														
4.5	R + S														
4.6	R + E + S														
4.7	E + S														
4.8	Прочие														

*Примечания:*

\*больные групп IA, IB и IB (только в случаях перерывов в лечении на 2 мес. и более);

\*\*оцениваются результаты по последнему анализу.

В исключительных случаях, когда в отчетном году не удалось провести анализ на лекарственную чувствительность состоящему на учете бактериовыделителю, в отчет вносятся данные предыдущего года.

Отчетная таблица состоит из двух частей, не связанных между собой. Первая часть таблицы (столбцы 1–8) заполняется для предоставления данных в ВОЗ (ЕВРО-ТБ) с целью эпидемиологического надзора за резистентностью к ПТП. Данный показатель определяет количество пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза органов дыхания, которые не получали основного курса лечения перед выявлением: больные IA, IB и IV групп диспансерного учета (последние — только в случаях перерывов в лечении на 2 мес. и более). Представляемые в данном разделе показатели рассчитываются по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ на начало лечения (первый результат в отчетном году).

Вторая часть таблицы дает возможность в целом определить распространенность лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в стране. В течение года ЛУ может измениться, у части больных может наступить излечение, у части — развиться устойчивость (как неудача лечения). Поэтому эти показатели рассчитываются по состоянию на конец отчетного года, т.е. по данным последнего анализа на чувствительность МБТ к ПТП.

Поскольку для проведения анализа на чувствительность МБТ к ПТП необходим длительный срок (до 2–3 мес.), с целью учета всех результатов культуральных исследований в отчетном году (до 31 декабря включительно) вышеуказанные данные предоставляются к 16 апреля следующего за отчетным года.

Необходимо отметить, что данные строки 3 столбца 9 (выделенного тонированием в таблице) должно приближаться к данным государственной статистической отчетной формы № 33 (раздел 3, таблица 1, строка 03, графа 11).

Строка 1 должна равняться сумме строк 1.1 и 1.2; строка 1.2 — сумме строк 2, 3 и 4; строка 2 — сумме строк 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 и 2.5; строка 3 — сумме строк 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 и 3.5; строка 4 — сумме строк 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 и 4.8; столбец 7 — сумме столбцов 1, 3 и 5.

Отчет по лекарственно-устойчивым формам туберкулеза должны составлять заведующие диспансерными и/или организационно-методическими отделениями областных противотуберкулезных диспансеров и представлять за подписью руководителя учреждения.

Расчет показателя удельного веса ЛУ производится по отношению к числу бактериовыделителей, которым проведены исследования на ЛУ.

В качестве примера правильного заполнения таблицы можно привести уже заполненную форму отчета по ЛУ (табл. 2).

Таблица 2

**Бланк ежегодного отчета о лекарственно-устойчивых формах туберкулеза (пример)**

Характеристика бактериовыделителей, состоящих на учете	Количество пациентов-бактериовыделителей I группы диспансерного учета, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности (по состоянию на начало лечения)								Все бактериовыделители, состоящие на диспансерном учете, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности (по состоянию на конец отчетного года)				
	пациенты, никогда не получавшие ПТПП или лечившиеся менее 1 мес.		пациенты, получавшие лечение ранее (1 мес. и более)		неизвестный статус лечения		всего		всего		в том числе с хроническими формами туберкулеза		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Количество больных, у которых проводилось определение лекарственной чувствительности	299	100	76	100	4	100	379	100	797	100	107	100
1.1	Чувствительность к ПТПП сохранена	232	77,6	63	82,9	1	25,0	296	78,1	369	46,3	11	10,3
1.2	Наличие любой ЛУ	67	22,4	13	17,1	3	75,0	83	21,9	428	53,7	96	89,7
2	Всего моно-резистентных случаев, из них:	29	9,7	7	9,2	0	0,0	36	9,5	59	7,4	0	0,0
2.1	Резистентность только к изониазиду (H)	16	5,4	4	5,3		0,0	20	5,3	27	3,4		0,0
2.2	Резистентность только к рифампицину (R)	1	0,3		0,0		0,0	1	0,3	9	1,1		0,0
2.3	Резистентность только к этамбутолу (E)		0,0		0,0		0,0	0	0,0		0,0		0,0

2.4	Резистентность только к стрептомицину (S)	10	3,3	3	3,9		0,0	13	3,4	17	2,1		0,0
2.5	Прочие	2	0,7		0,0		0,0	2	0,5	6	0,8		0,0
3	Общее количество случаев с МЛУ, из них:	21	7,0	4	5,3	0	0,0	25	6,6	227	28,5	24	22,4
3.1	H + R	7	2,3	1	1,3		0,0	8	2,1	34	4,3	7	6,5
3.2	H + R + E		0,0		0,0		0,0	0	0,0		0,0		0,0
3.3	H + R + S	11	3,7	3	3,9		0,0	14	3,7	164	20,6	14	13,1
3.4	H + R + E + S		0,0		0,0		0,0	0	0,0		0,0		0,0
3.4	Прочие	3	1,0		0,0		0,0	3	0,8	29	3,6	3	2,8
4	Общее количество полирезистентных случаев (иных, чем МЛУ), из них:	17	5,7	2	2,6	3	75,0	22	5,8	142	17,8	72	67,3
4.1	H + E		0,0		0,0		0,0	0	0,0		0,0		0,0
4.2	H + S	8	2,7	2	2,6	3	75,0	13	3,4	33	4,1	9	8,4
4.3	H + E + S		0,0		0,0		0,0	0	0,0	2	0,3		0,0
4.4	R + E		0,0		0,0		0,0	0	0,0		0,0		0,0
4.5	R + S	3	1,0		0,0		0,0	3	0,8	32	4,0	6	5,6
4.6	R + E + S	4	1,3		0,0		0,0	4	1,1	8	1,0	1	0,9
4.7	E + S		0,0		0,0		0,0	0	0,0	1	0,1		0,0
4.8	Прочие	2	0,7		0,0		0,0	2	0,5	66	8,3	56	52,3

### Анализ случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза в противотуберкулезных учреждениях

Каждый случай регистрации первичного и вторичного лекарственно-резистентного туберкулеза требует детального разбора и анализа в противотуберкулезных учреждениях, как и случаи выявления запущенных форм туберкулеза. Необходимо составить «протокол выявления больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ» и обсудить каждого больного на заседании лечебно-консультативной комиссии или врачебной конференции. При анализе случаев выявления больных с МЛУ необходимо выяснить причину возникновения мультирезистентности, обратив внимание на наличие у пациента факторов риска и методику проводимого лечения.

Амбулаторные карты и стационарные истории болезни больных с МЛУ возбудителя туберкулеза необходимо маркировать символом МЛУ и специальной цветной меткой. При формировании клинического диагноза должны учитываться результаты определения ЛУ МБТ.

## **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО СДЕРЖИВАНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ (В ТОМ ЧИСЛЕ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ) ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **Основные принципы профилактики ЛУ МБТ**

Основным принципом профилактики *первичной* ЛУ является эффективный эпидемиологический контроль за больными с ЛУ МБТ (своевременное обнаружение, изоляция и проведение адекватной терапии).

Основными принципами профилактики *вторичной* ЛУ являются:

- раннее выявление и начало лечения всех бактериовыделителей;
- проведение адекватной стандартизированной и контролируемой химиотерапии всем впервые выявленным больным (в соответствии с протоколами лечения);
- наличие в противотуберкулезных учреждениях необходимых ПТП;
- исключение контакта в процессе лечения впервые выявленных пациентов с больными хроническим мультирезистентным туберкулезом;
- проведение разъяснительной работы с пациентами о недопустимости прерывания основного курса лечения.

### **Мероприятия по организации лечения и сдерживанию распространения лекарственно-устойчивых (мультирезистентных) форм туберкулеза на различных этапах оказания медицинской помощи и диспансерного наблюдения**

1. С целью предупреждения развития ЛУ МБТ необходимо во всех случаях вновь выявленного туберкулеза легких с бактериовыделением использовать на начальном этапе лечения полихимиотерапию: тремя (у больных III категории) или 4–5 основных ПТП (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол и/или стрептомицин) в течение 2 мес. и более до регистрации прекращения бак-

териовыделения (что соответствует протоколам лечения больных туберкулезом и рекомендациям ВОЗ).

2. При подозрении на МЛУ МБТ необходима изоляция больного от пациентов с сохраненной чувствительностью к ПТП, по крайней мере до получения результатов отрицательной бактериоскопии мазка мокроты.

Начальный этап лечения данной категории больных должен включать 4 или 5 ПТП, к которым возбудитель туберкулеза скорее всего сохранил чувствительность (лучше использовать те препараты, которые больной ранее не получал).

3. Лечение пациентов с лекарственной мультирезистентностью осуществляется с использованием резервных препаратов. Лечение (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) должно проводиться длительно (до 18–24 мес.) и несколькими (4–5) препаратами, к которым у больного сохранена чувствительность МБТ.

4. Лечение больных с резистентными формами туберкулеза органов дыхания необходимо проводить в специализированных отделениях с целью:

- концентрации медикаментозных и финансовых ресурсов для проведения адекватного лечения (этиотропного, патогенетического, в том числе для коррекции побочного действия резервных ПТП и хирургического);

- концентрации опытных и подготовленных медицинских кадров, имеющих опыт лечения ЛУ туберкулеза;

- предупреждения внутрибольничного распространения резистентных штаммов МБТ.

В каждой области и г. Минске должно быть по одному специализированному отделению (центру) для лечения мультирезистентных форм туберкулеза.

В специализированных отделениях и диспансерах должны быть в наличии (и в достаточных количествах) не менее трех резервных ПТП, так как назначение только одного нового препарата при МЛУ является недопустимым. В связи с плохой переносимостью резервных ПТП в данных отделениях должен быть также запас патогенетических лекарственных средств (десенсибилизирующих, противосудорожных препаратов, витаминов, транквилизаторов, гепатопротекторов, кортикостероидов и др.).



5. Решение о назначении больному резервных ПТП должно приниматься комиссионно (на консилиуме, ВКК или ЛКК). С каждым пациентом необходимо провести беседу о сущности и длительности данного метода лечения. Целесообразно оформить согласие больного на данный метод лечения в виде расписки или договора. До начала лечения для каждого конкретного пациента должно быть зарезервировано необходимое количество препаратов на весь курс химиотерапии и предусмотрены все варианты получения больным резервных ПТП на различных этапах химиотерапии: стационарном, санаторном, амбулаторном.

6. Назначение резервных ПТП возможно только при клиническом подтверждении бактериологического феномена мультирезистентности и исключения иных причин неэффективного лечения: сопутствующей патологии, нерегулярного приема химиопрепаратов и др.

При выборе схемы химиотерапии больных с мульти(поли)резистентными формами туберкулеза необходимо учитывать существование перекрестной резистентности и не включать в схему лечения препарат с перекрестной резистентностью.

Полную перекрестную резистентность индуцируют:

- этионамид к протионамиду и тиоацетазону (в более чем 70% случаев);
- ломефлоксацин к офлоксацину и ципрофлоксацину;
- рифампицин к рифабутину;
- канамицин к амикацину;
- канамицин и амикацин к стрептомицину.

Схемы и принципы химиотерапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза изложены в методических указаниях «Лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: клинико-эпидемиологическое значение, профилактика и методика антибактериальной терапии» (№ 28–9902 от 18.02.1999 г.).

В процессе лечения необходимо регулярно (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 106 от 04.07.2002 г. «О совершенствовании диспансерного наблюдения и выявления больных туберкулезом в Республике Беларусь») осуществлять мониторинг бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к ПТП, в том числе к

назначаемым препаратам резервной группы, и проводить своевременную коррекцию химиотерапии после получения результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ.

7. В первую очередь курсовое лечение резервными ПТП необходимо назначать впервые выявленным пациентам, больным с рецидивами заболевания и неудачами в лечении, т.е. контингентам I группы диспансерного учета. Менее приоритетными в этом плане являются больные с хроническими прогрессирующими формами туберкулеза органов дыхания (II группа диспансерного учета).

8. Курсовое лечение мультирезистентных форм туберкулеза нельзя начинать при отсутствии уверенности завершения полного курса химиотерапии дорогостоящими резервными препаратами. Необходимо понимать, что неправильное применение резервных ПТП может привести к непоправимым последствиям — формированию и возрастанию поливалентного (гиперрезистентного) туберкулеза.

В связи с этим нецелесообразно назначать курс лечения с использования резервных ПТП лицам с мультирезистентными формами туберкулеза, которые систематически прерывали основной курс лечения препаратами I-го ряда.

Необходимо с осторожностью назначать резервные ПТП:

– больным с установленным сопутствующим диагнозом хронического алкоголизма и наркомании;

– лицам без определенного места жительства;

– пациентам, страдающим тяжелыми сопутствующими заболеваниями: циррозом печени, тяжелым гепатитом, пиелонефритом, амилоидозом почек, системными коллагенозами в фазе декомпенсации, с легочно-сердечной недостаточностью III ст., психическими заболеваниями (особенно при отсутствии возможности ежедневного контролируемого приема ПТП).

– пациентам с лекарственной болезнью различной этиологии.

9. В связи с низкой эффективностью лечения мультирезистентный туберкулез органов дыхания является показанием для применения искусственного пневмоторакса, хирургических методов лечения, в частности резекции пораженных участков легкого и/или торакопластики. Резекцию пораженных участков легкого можно осуществить при отсутствии диссеминированного поражения легочной паренхимы и

выраженной дыхательной недостаточности. Обязательным условием успешного оперативного лечения является достижение минимальной обсемененности легочной ткани микобактериями и сохранение лекарственной чувствительности МБТ по крайней мере к двум ПТП. До операции необходимо провести адекватную полихимиотерапию (не менее 2–3 мес.) и патогенетическое лечение. После хирургического вмешательства адекватная схема химиотерапии должна быть использована в течение не менее 18 мес. Аналогичные подходы к оперативному вмешательству используются у больных с лекарственно-устойчивыми формами мочевого и костно-суставного туберкулеза.

Решение о тактике хирургического лечения пациентов с МЛУ должно приниматься после совместного обсуждения хирурга, фтизиатра и рентгенолога.

10. Для предотвращения перекрестного инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ необходимо обеспечить:

- строгую изоляцию пациентов с МЛУ МБТ в специализированных отделениях с ограничением их передвижения по территории больницы и за ее пределами;

- разделение потоков госпитальных больных, времени приема и получения лечения в физиотерапевтической и других вспомогательных службах, выделение отдельных кабинетов для амбулаторного приема больных, выделяющих мульти(поли)резистентные штаммы МБТ;

- использование медицинским персоналом лицевых масок в отделениях, где лечатся пациенты с мультирезистентными формами туберкулеза, эндоскопических кабинетах, бактериологических лабораториях, пунктах сбора мокроты и т.д. (с целью предотвращения аспирации МБТ);

- использование больными-бактериовыделителями лицевых масок с целью предотвращения аспирации МБТ другими пациентами и медицинским персоналом;

- ограничение использования у больных с МЛУ МБТ ингаляционных методов лечения, а также методов респираторной поддержки и ИВЛ (данные процедуры могут применяться только по строгим показаниям, при условии возможности использования разовых материалов закрытого контура, микробных фильтров, современных методов стерилизации аппаратуры).

11. Необходимо не допускать преждевременной выписки пациентов с МЛУ из стационара, сконцентрировав усилия медицинского персонала на санитарно-просветительной работе и недопущении нарушений больничного режима данной категорией больных до прекращения бактериовыделения.

В случае неоднократного грубого нарушения больничного режима пациентами с МЛУ или их самовольного ухода из стационара следует принять все необходимые меры для возобновления контролируемого приема химиопрепаратов больными и оформления их на принудительное лечение.

12. После достижения прекращения бактериовыделения лечение можно продолжать в условиях дневного стационара, реабилитационного центра или амбулаторно, но при условии соблюдения эффективного химиотерапевтического режима и возможности контроля приема ПТП.

Очень важно, чтобы при выписке больного с МЛУ из стационара была обеспечена преемственность эффективной схемы лечения вплоть до ее окончания. Контролируемый прием ПТП должен являться не только обязательным условием эффективной терапии, но и объективным критерием результативности работы медицинского персонала.

Руководители противотуберкулезных учреждений должны обеспечить координацию усилий медицинских работников, преемственность и контролируемый прием химиопрепаратов на всех этапах оказания медицинской помощи.

13. Основные и резервные ПТП не должны быть доступны для свободной продажи и не должны использоваться для лечения нетуберкулезных заболеваний, чтобы предупредить развитие к ним ЛУ у населения.

14. В связи с длительными сроками лечения мультирезистентных форм туберкулеза очень важным фактором эффективности химиотерапии является улучшение «комплаинса» с больным и его родственниками (то есть взаимопонимания в отношении необходимости и длительности лечения), для чего необходимо проведение постоянной разъяснительной работы с ними о необходимости строгого соблюдения предписанного режима химиотерапии. Весь

период лечения пациент должен получать четкую информацию и психологическую поддержку со стороны медицинских работников и, по возможности, его ближайшего окружения.

15. Необходимо соблюдать строгую стандартизацию лабораторных исследований по определению лекарственной чувствительности МБТ в соответствии с инструкцией по применению № 106–1102 «Организация определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.12.2002 г., с использованием унифицированного метода и единых критериев ЛУ МБТ.