ТУБЕРКУЛЕЗ

ВЫЯВЛЕНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ПО К. ТОМЕНУ

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЖЕНЕВА

Туберкулез

выявление, лечение и мониторинг по К.Томену

Вопросы и ответы

Toman's Tuberculosis

Case detection, treatment, and monitoring – questions and answers

SECOND EDITION

Edited by

T. Frieden

WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA
2004

Туберкулез

выявление, лечение и мониторинг по К.Томену

Вопросы и ответы

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией

Т. Фридена

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЖЕНЕВА

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы./Пер. с англ. – 2-ое издание.

Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers / edited by T. Frieden. – 2nd ed.

1. Tuberculosis, Pulmonary – diagnosis. 2. Tuberculosis, Pulmonary – drug therapy 3. Tuberculosis, Multidrug-resistant. 4. Antitubercular agents – pharmacology I. Toman, Kurt. II. Frieden, Thomas R. III. Title: Tuberculosis case detection, treatment, and monitoring.

ISBN10 92 4 454603 5 (NLM classification: WF 360)
ISBN13 978 92 4 454603 1

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права зарезервированы. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int). Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – будь то для продажи или для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; электронная почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их границах. Пунктирными линиями на картах показаны приблизительные границы, в отношении которых пока еще не достигнуто полного согласия.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, которые являются аналогичными, но не упомянуты в тексте. Исключая ошибки и пропуски, наименования патентованной продукции выделяются начальными прописными буквами.

Все разумные меры предосторожности были приняты ВОЗ для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Книга была переведена и отпечатана в России Издательством «Весь Мир» для Европейского регионального бюро ВОЗ.

Содержание

Предисловие к первому изданию x

Предисловие ко второму изданию xi

Введение xiii

Выражение признательности (первое издание) xv

Выражение признательности (второе издание) xvii

Коллектив авторов xix

Выявление и диагностика

1. Какова роль выявления случаев заболевания в борьбе с туберкулезом?[1] *Ф. Луэлмо* 3
2. Что считать случаем заболевания туберкулезом?[1] *Ф. Луэлмо* 5
3. Какова роль микроскопии мазков мокроты у больных, направляемых в лечебные учреждения? *Ф. Луэлмо* 8
4. Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков? *К. Томен* 12
5. Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты? *К. Томен* 15
6. Каковы основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты? *К. Томен* 26
7. Каковы основные последствия ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты? *Т. Фриден* 32
8. Каковы преимущества и недостатки люминесцентной микроскопии? *К. Томен* 35
9. Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?[1] *А. Ван Дойн* 40
10. Какова вероятность получения отрицательных результатов посева образца мокроты, в которой при микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии? *К. Томен* 51
11. Какова дополнительная эффективность повторных исследований мокроты методами бактериоскопии и посева?[1] *Э. Харрис* 54
12. Насколько достоверны результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки?[1] *Р. Коппака, Н. Бок* 60

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

13. Каковы относительные преимущества рентгенологического исследования органов грудной клетки и исследования мокроты (методами бактериоскопии мазков и посева) в выявлении новых случаев заболевания среди амбулаторных больных с длительно существующими симптомами поражения органов грудной клетки?[1] *Э. Харрис* 72

14. Как развивается туберкулез легких и как он может быть выявлен на раннем этапе? *К. Томен* 79

15. Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?[1] *Х. Ридер* 87

16. Чем отличается диагностика туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, от постановки диагноза у лиц, не инфицированных ВИЧ? *Э. Харрис* 96

17. Какова роль определения кожной чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулеза? *Д. Мензиз* 100

18. Какова роль в настоящем и, возможно, в будущем диагностических тестов помимо бактериоскопии мазков и посева мокроты? *Д. Мензиз* 104

19. Как могут сотрудничать общественный и частный сектора здравоохранения в выявлении, лечении и мониторинге случаев туберкулеза ? *Т. Фриден* 110

Лечение (химиотерапия)

20. Каковы основные этапы в разработке противотуберкулезной химиотерапии? *К. Томен* 117

21. Как действует противотуберкулезная терапия? *К. Томен* 121

22. Какова роль факторов организма-хозяина в патогенезе, предупреждении и лечении туберкулеза? *М. Иадемарко, М. Райчлер* 125

23. Что является лечебным эффектом и что считается токсическим действием противотуберкулезных препаратов? *Т. Фриден, М. Эспинал* 130

24. Что является целью начальной интенсивной фазы двухфазовой химиотерапии? *К. Томен* 145

25. Какие стандартные схемы химиотерапии рекомендованы в настоящее время? *Э. Харрис* 148

26. Что представляют собой диагностические категории и в чем состоит их рациональность? *Э. Харрис* 153

27. Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?[1] *Т. Фриден* 156

28. Каковы дозировки препаратов при ежедневной и прерывистой схемах химиотерапии? *Х. Ридер* 167

29. Что является основанием для рекомендаций по выбору дозировок противотуберкулезных препаратов? *Х. Ридер* 169

30. Какова оптимальная продолжительность химиотерапии?[1] *Т. Санта* 172

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

31. Каковы наиболее обычные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов первого ряда и какова процедура возобновления приема препаратов? *Э. Харрис* 181

32. Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиоацетазоном?[1] *Х. Ридер* 189

33. В какой степени ведение больных внелегочным туберкулезом отличается от лечения больных туберкулезом легких? *Р. Баласубраманьян, Р. Райджсуари, Т. Санта* 193

34. Каковы особенности химиотерапии туберкулеза у беременных, пациентов с заболеваниями печени или почек? *Э. Харрис* 198

35. Каковы особенности химиотерапии туберкулеза у пациентов, инфицированных ВИЧ? *Э. Харрис* 201

36. Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе? *К. Томен* 205

37. Как часто пациенты прекращают химиотерапию преждевременно? *Дж. Сбарборо* 214

38. Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?[1] *Дж. Сбарборо* 216

39. Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?[1] *Ф. Луэлмо* 218

40. Каковы достоинства и недостатки комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами? *К. Лейсерсон, М. Иадемарко* 223

41. Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам? *К. Томен* 228

42. Почему необходимы особые предосторожности при назначении рифампицина? *А. Вернон* 230

43. В чем состоит различие между типами лекарственной устойчивости?[1] *М. Эспинал* 233

44. Что представляет собой феномен «падение и подъем» и в чем состоит механизм «последовательных схем»?[1] *М. Эспинал* 235

45. Какое количество устойчивых к лекарственным препаратам туберкулезных микобактерий можно обнаружить в мокроте пациентов, которые никогда ранее не получали противотуберкулезную химиотерапию?[1] *А. Паблос-Мендез* 238

46. Что служит причинами появления лекарственной устойчивости при туберкулезе? *М. Эспинал, Т. Фриден* 243

47. Как можно предотвратить появление лекарственной устойчивости? *Т. Фриден* *246*

48. Насколько достоверны тесты по определению лекарственной чувствительности?[1] *М. Эспинал* 249

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

49. Каковы возможные последствия неправильного определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам?[1] *М. Эспинал* 252

50. Какие имеются резервные схемы химиотерапии и каково их место в программах борьбы с туберкулезом?[1] *М. Эспинал* 254

51. Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом? *М.Е. Валларино* 260

52. Каково эпидемиологическое значение химиотерапии латентной туберкулезной инфекции? *З. Тейлор* 267

Мониторинг

53. Что представляет собой медицинское, социальное и экономическое бремя, связанное с туберкулезом? *И. Смит* 273

54. Что является глобальными целями борьбы с туберкулезом и что служит основой для их достижения? *И. Смит* 278

55. Что такое DOTS? *И. Смит* 281

56. Является ли стратегия DOTS экономически эффективной? *И. Смит* 287

57. Как осуществлять мониторинг химиотерапии?[1] *Т. Санта* 292

58. Насколько эффективно лечение туберкулеза и что необходимо в будущем?[1] *Т. Санта* 296

59. Препятствует ли первичная лекарственная устойчивость борьбе с туберкулезом?[1] *М. Эспинал, Т. Фриден* 299

60. Что является ключевыми факторами излечения? *К. Томен* 304

61. Как влияет прекращение лечения (перерыв химиотерапии) на его эффективность?[1] *Н. Бок* 307

62. Какое значение имеет последующее наблюдение и какова частота рецидивов после завершения химиотерапии?[1] *Т. Санта* 311

63. Почему необходима система учета и отчетности и какая система рекомендована? *Д. Махер, М. Равильоне* 315

64. Когда следует госпитализировать больных туберкулезом и какую опасность заражения окружающих они представляют во время лечения?[1] *Е.А. Толбот, К.Д. Уэллз* 319

65. Что представляет собой нозокомиальная передача туберкулеза и как можно ее предотвратить? *П.М. Саймоне* 324

66. Где обычно распространяется туберкулез и как можно снизить его распространение? *Х. Ридер* 328

67. Каковы принципы проведения контролируемого клинического исследования и требования к нему?[1] *Ф. Рехман* 331

68. Что представляет собой молекулярная эпидемиология и какова ее роль в борьбе с туберкулезом? *К. Де Реймер, П.М. Смолл* 344

69. Возможно ли держать туберкулез под контролем? *Т. Фриден* 349

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

70. Способно ли эффективное выявление и лечение случаев туберкулеза предотвратить и снизить частоту лекарственной устойчивости в обществе? *М. Равильоне* 360

71. Что служит показателями эффективности программы борьбы с туберкулезом? *М. Равильоне, Т. Фриден* 366

72. Каковы примеры эффективных программ борьбы с туберкулезом? *М. Равильоне, Т. Фриден* 371

73. Что является относительными приоритетами в программе борьбы с туберкулезом и какую активность не следует поддерживать? *Ф. Луэлмо, Т. Фриден* 375

74. Какое влияние оказала эпидемия ВИЧ-инфекции на эпидемиологию туберкулеза в обществе? *А. Харрис* 380

75. Как можно продвигать и поддерживать службы борьбы с туберкулезом? *Т. Фриден* 385

Предисловие к первому изданию

Одной из основных функций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) является глобальное внедрение научных знаний, имеющих непосредственное практическое значение для решения проблем, стоящих перед здравоохранением отдельных стран. В борьбе с туберкулезом накоплены обширные знания и огромный опыт. Благодаря осуществлению ряда проектов, поддерживаемых ВОЗ, были разработаны упрощенные и в значительной мере стандартизованные методы борьбы с туберкулезом, пригодные для повседневного использования даже в самых отдаленных сельских районах развивающихся стран. Для эффективного внедрения новой технологии Всемирной организацией здравоохранения была сформулирована концепция «национальной программы борьбы с туберкулезом». Однако политика ВОЗ по борьбе с туберкулезом, кратко изложенная главным образом в докладах Комитета экспертов ВОЗ по туберкулезу, вызывает множество практических вопросов, для ответа на которые необходима дополнительная информация. Поэтому уже давно возникала мысль о том, что подробный комментарий по вопросам научных знаний и практического опыта, лежащих в основе политики ВОЗ по борьбе с туберкулезом, являлся бы существенным элементом технического сотрудничества ВОЗ с ее государствами-членами. Данная книга, написанная в форме вопросов и ответов, является первым шагом в этом направлении. Я надеюсь, что она станет доступной для всех специалистов, участвующих в борьбе с туберкулезом, организаторов здравоохранения и администраторов, ответственных за формирование и выполнение национальных программ борьбы с туберкулезом, а также всех медицинских работников, ежедневно решающих конкретные задачи борьбы с туберкулезом на местах. Эта книга будет также весьма полезной для преподавателей медицинских институтов и училищ, школ общественного здравоохранения и подобных учреждений.

Х. Малер
Генеральный директор ВОЗ
Женева, 1979

Предисловие ко второму изданию

Книга Курта Томена (K. Toman) *«Диагностика и химиотерапия туберкулеза. Вопросы и ответы»* уже на протяжении более двух десятилетий остается наиболее авторитетным справочным руководством по рациональным основам диагностики и лечения туберкулеза. Лишь немногие научные издания сохраняют свое значение в течение столь продолжительного времени, особенно в настоящее время бурного распространения информации. Книга многократно переиздавалась Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на английском, испанском и арабском языках, а также переводилась и издавалась Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких на французском и португальском языках.

К сожалению, туберкулез остается одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний в современном мире. Это положение сохраняется несмотря на то, что уже более трех десятилетий существуют вполне доступные и недорогие методы точной диагностики и почти 100% возможность излечения этого заболевания. Тем не менее ежегодно в мире от него умирают почти 2 млн человек. В развивающихся странах именно туберкулез у взрослых является причиной смерти, которую можно было бы предотвратить в одном из каждых четырех случаев. Эпидемия ВИЧ-инфекции еще более ухудшила эту ситуацию. Заболеваемость туберкулезом во многих странах Африки возросла в 2–4 раза после возникновения этого вируса.

За последние десять лет в сотрудничестве с партнерами и государствами-членами, ВОЗ усовершенствовала и поддерживала стратегию борьбы с туберкулезом, получившую название DOTS. Эта стратегия обеспечивает точную диагностику, надежное лечение и систематический мониторинг, а также политическую и административную поддержку, необходимую для эффективной борьбы с туберкулезом. Однако основы стратегии DOTS иногда вызывают вопросы. Эта стратегия не является догмой, а скорее остовом, базирующимся на широких эпидемиологических и клинических исследованиях и продолжающим совершенствоваться по мере поступления новой информации. В этом отношении второе издание книги Томена является особенно своевременным. Страны во всем мире усиленно внедряют стратегию DOTS, соответственно у менеджеров программ, медицинских работников, преподавателей медицинских училищ и всех заинтересованных лиц возникают вопросы относительно основ стратегии и практики DOTS.

Необходимо признать, что удивительно уместная научная книга, написанная 24 года тому назад, является не только завещательным предвидением д-ра Томена, но и печальным свидетельством замедленного прогресса в сфере борь-

бы с туберкулезом за последние 20 лет. Интерес к туберкулезу возобновился в последние годы. Соответственно должно значительно усовершенствоваться наше понимание этого заболевания, а также повыситься возможность его диагностики и лечения. Всего этого в сочетании с внедрением эффективной стратегии борьбы с туберкулезом вполне достаточно, чтобы необходимость в следующем издании возникла через гораздо более короткий срок.

Я надеюсь, что это неоценимая книга будет поддержкой для тех, кто находится на передней линии борьбы с туберкулезом, в том числе для руководителей программ, политиков, врачей, медицинских сестер, преподавателей медицинских учебных заведений и для всех членов общества, совместно участвующих в борьбе с этим заболеванием.

Ли Джонг-Вук
Генеральный директор
Женева, 2004

Введение

Одна из глав первого издания книги К. Томена *«Туберкулез, выявление и химиотерапия: вопросы и ответы»* была озаглавлена: «Каковы основные этапы в развитии лечения туберкулеза? Было бы правильным утверждать, что руководство Томена само по себе стало одним из таких этапов. Вскоре после опубликования первого издания в 1979 г. К. Стибло (K. Styblo) и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (IUATLD) разработали модель, содержащую все основные элементы программы борьбы с туберкулезом, и применили ее в нескольких странах Африки и Америки. Эта модель, в последующем усовершенствованная Всемирной организацией здравоохранения, в настоящее время известна как DOTS. Она рекомендована для всего мира как наиболее эффективная стратегия борьбы с туберкулезом. В основе стратегии DOTS лежат исследования и эксперименты, проведенные более чем в 100 разных странах.

Убедительные основы подхода к диагностике, лечению и мониторингу представлены в понятной и исчерпывающей форме и в этом издании распространяются также на вопросы предупреждения и контроля. Информация предназначена для всех лиц, занимающихся диагностикой, лечением, профилактикой и борьбой с туберкулезом – клиницистов и практических работников общественного здравоохранения.

Концепция Томена упорядочила научную основу для рекомендаций ВОЗ/IUATLD по выявлению и лечению туберкулеза. Многое из того, о чем писал Томен 24 года тому назад, остается значимым и сегодня. Поэтому некоторые из глав остались неизмененными. Четкие убедительные данные, блестящие объяснения и разумное изложение делают руководство Томена краеугольным камнем для поколений фтизиатров и многих врачей общего профиля, особенно в развивающихся странах. Данное им описание эффективности вдумчивого адекватного лечения больных туберкулезом в настоящее время так же уместно, как и в его время. Убедительно обоснованная и впечатляюще доказанная роль контролируемых клинических исследований, как и отстаиваемая им верность принципам этики и высокой науки, как будто написаны совсем недавно. Системный подход Томена к обсуждению проблемы лекарственной устойчивости, роли резервных препаратов и трудностей лечения ими особенно актуальны в настоящее время, когда ведется оживленная дискуссия о лечении туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости. Наконец, всеобъемлющий раздел по выявлению и диагностике случаев туберкулеза представляет собой классический и блестящий пример описания роли исследования мазков и посевов мокроты на присутствие кислотоустойчивых бактерий, роли и пределов возможности рентгенологических методов исследования органов грудной

клетки, а также важности выявления больных туберкулезом в рамках системы общей медико-санитарной помощи.

Второе издание книги К. Томена «Туберкулез» сохранило простоту и ясность изложения первого издания, так же как и системный глубоко научный подход к ответам на вопросы. Раздел по выявлению и диагностике туберкулеза дополнен современными данными, в него включены сведения о вирусе иммунодефицита человека, о роли туберкулиновых тестов и новых диагностических возможностей. В раздел также внесены данные по оптимальной стратегии выявления больных. Раздел, посвященный лечению туберкулеза, также необходимо было дополнить современными данными, в том числе о краткосрочных курсах лечения, которые не были приняты во время опубликования первого издания. В раздел внесена современная информация о защитных механизмах организма-хозяина, лекарственной устойчивости, дозировках препаратов, внелегочном туберкулезе, приверженности к проведению химиотерапии, а также о непосредственном наблюдении за проведением лечения. Включены новые главы о роли, основах и пределах возможности лечения туберкулезной инфекции, а также мониторинге эффективности программы, основанном преимущественно на опыте внедрения DOTS в разных странах. Система учета и отчетности, установленная Стибло, проста, выполнима и эффективна. Она служит основой учета и мониторинга.

В заключение, отталкиваясь от введения к первому изданию, необходимо отметить: «Информация, приведенная в каждом из разделов, является далеко не исчерпывающей. Цель состояла не в завершенности, а в свободе выбора. Из множества возникающих вопросов были выбраны именно те, которые задавались наиболее часто и которые были наиболее уместными».

Выражение признательности
(первое издание)

Я бесконечно благодарен всем тем, кто непосредственно или косвенно способствовал тому, чтобы я смог написать эту книгу.

Я очень признателен доктору Х. Малеру (H.Mahler), который еще 10 лет назад высказал идею о необходимости создания методического руководства по борьбе с туберкулезом, предназначенного главным образом для всех медицинских работников-неспециалистов в развивающихся странах.

Огромное спасибо Международному союзу борьбы с туберкулезом (IUAT). Его прежний директор доктор Дж. Холм (J. Holm), и его преемник д-р Д.Р. Томсон (D.R. Thomson) сделали первые шаги для появления этой книги и оказали помощь в ее редактировании. Нынешний директор IUAT проф. В. Фарга (V. Farga) высказал много полезных предложений. Большую помощь оказала также д-р Анник Руйллон (Annik Rouillon). У меня было много интересных и плодотворных дискуссий с проф. Дж. Канетти (G. Canetti), председателем научных комитетов IUAT, его преемником д-ром Дж. Р. Бигналлом (J.R. Bignall) и нынешним председателем комитета и директором Отдела по изучению эпидемиологического надзора за туберкулезом д-ром К. Стибло (K. Styblo). Я хочу поблагодарить д-ра Дж. Мейера (J. Meijer) и д-ра Х.А. Ван Генса (H.A. Van Geuns), Фонд Sonnevanck Нидерланды, за живой интерес к книге и за великодушную материальную помощь, а также доктора К.Л. Хитце (K.L. Hitze), руководителя Отдела туберкулеза и респираторных инфекций Всемирной организации здравоохранения, за активную поддержку и ценные советы.

Мне хочется выразить благодарность д-ру Уолласу Фоксу (Wallace Fox), директору Отдела по исследованию туберкулеза и болезней органов дыхания Совета по медицинским исследованиям и проф. Д.А. Митчисону (D.A. Mitchison) из Медицинской школы последипломного образования, Хаммерсмит, Лондон. Они внесли фундаментальные изменения в терапию туберкулеза. Я благодарен за их интерес к книге, полезные замечания и разрешение использовать в моей книге результаты их пилотных исследований.

Особая благодарность моим коллегам и студентам из развивающихся стран – врачам, организаторам здравоохранения, вспомогательному персоналу, преподавателям и общественным деятелям. Они не только всячески способствовали прекращению ненужных страданий их сограждан, но и помогли мне

осознать, что проблемы туберкулеза и многих других болезней могут быть решены только в том случае, если будет до конца осознана их культурная, социальная и экономическая взаимосвязь.

Я сердечно благодарен моей жене. Без ее помощи и долготерпения эта книга никогда не была бы написана.

К. Томен
1979

Выражение признательности
(второе издание)

Эта примечательная книга основана на руководстве по туберкулезу, написанном К. Томеном. К. Томен создал книгу, которая может считаться шедевром. Написанная в конце 1970-х годов она направлена на решение всех существенных вопросов, относящихся к диагностике и лечению туберкулеза а также борьбе с ним. В ней суммированы и изложены на высоком научном уровне знания о туберкулезе, причем сделано это с поразительной четкостью и краткостью. Поэтому и настоящее издание остается в значительной степени заслугой К. Томена.

Эра руководств, составленных одним автором, миновала, и настоящее издание «Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы» потребовало привлечения и помощи многих лиц. С их стороны это была замечательная дань уважения и признательности, с которыми эксперты по туберкулезу из разных стран брались за текст, охотно соглашаясь на предложение написать или переработать отдельные разделы.

Начальный импульс по переработке издания был дан д-ром Фабио Луэлмо (Fabio Luelmo), который помог в оформлении общей концепции, внес много новых глав и переработал прежние, а также тщательно просмотрел всю рукопись. Другие сотрудники из ВОЗ в Женеве, в том числе д-р Марио Равильоне (Mario Raviglione), Ян Смит (Ian Smith) и Маркос Эспинал (Marcos Espinal), внесли важный вклад как в книгу в целом, так и во многие ее главы. Д-р Антони Харрис (Anthony Harries) и Ханс Ридер (Hans Rieder) щедро использовали свое время и знания для написания или переработки значительного числа глав книги, а также вместе с д-ром Мартином Боргдорф (Martien Borgdorff) для ее просмотра в целом. Многие сотрудники Центров профилактики болезней и борьбы с ними (CDC, Соединенные Штаты Америки), участвовали в написании новых глав и в переработке прежних. Нам посчастливилось ощущать экспертную поддержку и участие сотрудников Центра по исследованию туберкулезу в Ченнае (Индия). Другие авторы и редакторы приведены в оглавлении книги и в списке коллектива авторов; их работа заслуживает нашей глубокой признательности. Все они трудились охотно в четком соответствии с графиком публикаций. Справочные материалы, относящиеся к периоду до 1965 г., были получены с помощью CDC г. Атланта (США); Медицинской Библиотеки; Университета Чулалонгкорн (Бангкок, Таиланд); Исследовательского центра по исследованию туберкулезу в Ченнае; Национального института туберкулеза в

Бангалоре и Туберкулезной Ассоциации Индии в Нью-Дели. Координацию всего проекта и издательскую поддержку осуществлял Byword Editorial Consultants.

В 1979 г., в котором было опубликовано первое издание книги, д-р Карел Стибло (Karel Styblo) и его коллеги из Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких а также из Королевской противотуберкулезной ассоциации Нидерландов приступили к разработке стратегии, которая в настоящее время известна как стратегия DOTS. Главные аспекты этой стратегии состоят в системе жесткого мониторинга и в комплексе мероприятий, которые делают возможным широкое применение эффективных методов диагностики, лечения и мониторинга, описанных в данной книге.

Редактор этой книги приобрел много полезного из многочасовых дискуссий с сотрудниками противотуберкулезной службы Индии и многих стран Юго-Восточной Азии, чей острый интерес и критический подход помогли выявить направленность и переориентацию ключевых вопросов.

Многие лица оказывали самую различную помощь, ответственность за возможные ошибки редактор принимает на себя.

Томас Р. Фриден
Нью-Дели
Индия
2003

Коллектив авторов

Rani Balasubramanian MD DGO, Deputy Director, Tuberculosis Research Centre, Chennai, India

Naomi Bock MD MS, Medical Officer Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (nbock@cdc.gov)

Kathy DeRiemer PhD, Fellow, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, USA (kathy@molepi.stanford.edu)

Marcos Espinal MD DrPH, World Health Organization, Geneva, Switzerland (espinalm@who.int)

Thomas R. Frieden MD MPH, Medical Officer, Stop Tuberculosis Unit, WHO Regional Office for South-East Asia, World Health Organization, New Delhi, India (trieden@health.nyc.gov)

Anthony D Harries OBE MD FRCP, Technical Adviser, Malawi National Tuberculosis Control Programme, Lilongwe, Malawi (adharriesmalawi.net)

Michael F Iademarco MD MPH, Associate Director for Science, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, TB, and STD Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (miademarco@cdc.gov)

Ram Koppaka MD PhD, Medical Officer, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (vcr4@cdc.gov)

Kayla F Laserson ScD, Epidemiologist, International Activity Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (klaserson@cdc.gov)

Fabio Luelmo MD MPH, Consultant, TB control programmes, Geneva, Switzerland (luelmof@xs4all.nl)

Dermot Maher MB BCh FRCP, Medical Officer, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland (maherd@who.int)

Dick Menzies MD MSc, Director TB clinic, Montreal Chest Institute, McGill University, Montreal, PQ, Canada (dick.menzies@mcgill.ca)

Ariel Pablos-Mendez MD MPH, Associate Director, Health Equity, The Rockefeller Foundation, New York, NY, USA (APablos-Mendez@rockfound.org)

Rajeswari Ramachandran MD DM PhD, Deputy Director, Tuberculosis Research Centre, Chennai, India

Mario Raviglione MD, Coordinator, TB Strategy and Operations, Stop TB Department, Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland (raviglionem@who.int)

Fathima Rehman BSc, Senior Research Officer, Tuberculosis Research Centre, Chennai, India

M. Reichler MD, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, USA (mrr3@cdc.gov)

Hans L. Rieder MD MPH, Tuberculosis Division, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France (TBRieder@tbrieder.org)

T. Santha MBBS DTCD, Deputy Director (Senior Grade), Tuberculosis Research Centre, Chennai, India

John A. Sbarbaro MD MPH FCCP, Professor of Medicine and Preventive Medicine; School of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA (John.Sbarbaro@UPIColo.org)

Patricia M. Simone MD, Chief, Prevention Support Office, Office of the Director, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (psimone@cdc.gov)

Peter M. Small MD, Associate Professor, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine Stanford, CA 94305, USA (peter@molepi.stanford.edu)

Ian Smith MD, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland (smithi@who.int)

Elizabeth A. Talbot MD, Director TB/HIV Research, The BOTUSA Project, International Activity, Division of TB Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Department of State Washington DC, USA (edt7@cdc.gov)

Zachary Taylor MD MS, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (Zxt0@cdc.gov)

Armand Van Deun MD, Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium (armand.vandeun@ping.be)

Andrew A. Vernon MD MHS, Supervisory Medical Epidemiologist, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (avernon@cdc.gov)

Margarita Elsa Villarino MD MPH, Chief, Diagnostic and Therapeutics Studies Section, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (mev1@cdc.gov)

Charles D. Wells MD, Associate Director for International Activities, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, USA (mev1@cdc.gov)

Департамент «Остановить туберкулез» ВОЗ благодарит за большой труд редактора книги д-ра Т. Фридена, за содержательные и ценные замечания по окончательному проекту книги докторов М. Боргдорф, Д.А.Энарсон, П. Хоупвелл, А. Сейта, А. Ван Дойна, и за всестороннюю помощь доктора Ф. Луелмо.

Выявление и диагностика

1. Какова роль выявления случаев заболевания в борьбе с туберкулезом?[1]

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[2]

Обнаружение наиболее опасных источников туберкулезной инфекции среди пациентов, обратившихся в лечебные учреждения, а именно больных ТБ легких, в мокроте которых микобактерии определяются методом простой бактериоскопии, является главным компонентом борьбы с туберкулезом. Цель состоит в установлении источника инфекции в обществе, каким является человек, выделяющий большое количество туберкулезных микобактерий. Лечение таких пациентов быстро делает их безопасными для окружающих, благодаря чему разрывается цепочка передачи инфекции. Еще одним преимуществом выявления случаев заболевания становится сокращение времени до начала эффективного лечения, при котором возрастает вероятность излечения [*1*]. Если же выявленный больной по разным причинам не может получать эффективное лечение (дефицит лекарств, плохая организация, ограниченная доступность медицинской помощи), то активное выявление больных в значительной степени утрачивает свое значение. Выявление случаев заболевания при отсутствии возможности их лечения снижает доверие к лечебной системе и увеличивает число длительно существующих источников инфекции, распространяющих лекарственно устойчивые формы микобактерий. В тех регионах, где вновь выявленные больные не могут получать достаточное и надежное лечение, ресурсы и усилия должны быть сконцентрированы преимущественно на улучшении результатов лечения, а не на повышении выявления новых случаев заболевания [*2*]. При подобных условиях основной группой для выявления новых случаев туберкулеза являются пациенты, обращающиеся в лечебные учреждения по самым различным поводам и жалующиеся на кашель, продолжающийся более 2–3 нед.

В прошлом выявление туберкулеза основывалось на массовых обследованиях населения с помощью флюорографии (или массовой флюорографии — МФ). Это было так называемое «активное выявление» случаев туберкулеза. Однако получаемое рентгенологическое отображение неспецифично для диагноза туберкулеза. Даже среди пациентов с активным туберкулезом легких рентгенограммы не позволяют дифференцировать больных, представляющих большую опасность заражения окружающих, от больных, не являющихся столь серьез-

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).

ным источником заражения. Массовые обследования экономически неэффективны из-за низких возможностей идентифицировать опасные источники инфекции. Кроме того, многие случаи заболевания возникают в промежутках между проведением массовых обследований, а выявленные при флюорографии пациенты часто не настроены на полноценное лечение и нередко самовольно прекращают его [*3, 4*] (см. главу 15 «Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?»).

Основное внимание должно быть обращено на взрослых, обратившихся в лечебные учреждения с жалобами на длительно сохраняющийся кашель. Именно среди них следует проводить скрининг методом бактериоскопического исследования мазков мокроты. Этот метод позволяет с меньшими затратами и более точно, чем метод флюорографии, идентифицировать больных, являющихся распространителями туберкулеза. В регионах, где имеется реальная возможность лечить больных, следует проводить разъяснительную работу среди населения, объясняя, что длительный кашель является симптомом заболевания, информируя о доступных медицинских учреждениях и убеждая в необходимости консультации с медицинскими работниками по поводу проведения бактериоскопического исследования мазков мокроты.

Лица, контактирующие с бактериовыделителями (так называемые контакты), подвержены высокому риску заражения туберкулезом и развитию заболевания. Среди таких лиц оправдано активное выявление туберкулеза. Обследование таких лиц, особенно контактов с больными-бактериовыделителями рекомендовано для выявления и лечения случаев туберкулеза, а также для проведения профилактической химиотерапии. Последняя показана прежде всего детям и лицам, инфицированным ВИЧ, поскольку они относятся к контингентам наиболее высокого риска заболевания туберкулезом. Обследование при поступлении на наличие кашля, а также периодические обследования лиц с продолжительным кашлем, проводящиеся в учреждениях с высоким риском заражения туберкулезом (тюрьмы, приюты для бездомных, больницы), позволяют выявить и лечить больных, являющихся источниками инфекции.

Литература

1. Borgdorff M.W., Floyd K., Broekmans J.P. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:217–227.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth Report.* Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
3. Shimao T. *Tuberculosis case-finding.* Geneva, World Health Organization, 1982 (document WHO/TB/82.131).
4. Fairly I.M., Heap B.J. Pulmonary tuberculosis in Gurkhas in Hong Kong in the period 1984–1987 and the role played by routine radiology in case detection. *Journal of the Army Medical Corps*, 1989, 135:31–32.

2. Что считать случаем заболевания туберкулезом?[1]

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[2]

Цель программ борьбы с туберкулезом состоит в снижении распространения инфекции. Наиболее эффективный метод предупреждения заражения туберкулезом заключается в идентификации (путем выявления и диагностики), а также излечении наиболее опасных источников инфекции — больных туберкулезом легких, выделяющих туберкулезные микобактерии [*1*]. В цели программ также входит и лечение больных всеми формами туберкулеза с целью снижения смертности и облегчения человеческих страданий. Для решения задач программ борьбы с ТБ под термином «случай туберкулеза» подразумевается больной, у которого туберкулез подтвержден бактериологическими методами исследования или же диагноз поставлен клиницистом [*2*].

В соответствии с целями программы случаи заболевания группируются в зависимости от локализации процесса на туберкулез легких (поражение паренхимы легких) и на внелегочный туберкулез (поражения любого органа, кроме паренхимы легкого). Дальнейшая классификация туберкулеза легких предусматривает выделение больных, у которых микобактерии обнаруживаются при бактериоскопическом исследовании мазков мокроты, и больных, у которых исследование мазков дает отрицательные результаты. К последней категории относят также больных, у которых результаты исследования мазков остались неизвестными. Положительные результаты исследования мазков мокроты зависят от количества содержащихся в ней микобактерий туберкулеза (см. главу 4 «Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?»). Установлена прямая корреляция между количеством микобактерий в мокроте и опасностью заражения окружающих, а также вероятностью летального исхода при заболевании. Лица, контактирующие с больными с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты, подвержены гораздо более высокому риску заражения и последующего заболевания туберкулезом, чем лица, контактирующие с больными, у которых микобактерии туберкулеза в мокроте обнаруживаются только методом посева [*3*]. В странах, где посевы мокроты широко доступны, случаи туберкулеза классифицируются либо как «определенный случай туберкулеза» (больные с положительными результатами посева на микобактерии), либо как «другие случаи» (больные с отрицательными результатами посева, а также при отсутствии данных). При формулировании диагноза больные

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).

классифицируются и регистрируются в зависимости от предшествовавшего лечения (химиотерапия) по поводу туберкулеза следующим образом:

— новые случаи заболевания: ранее не лечившиеся больные или получавшие лечение менее 1 мес;
— рецидивы: больные с положительными результатами бактериоскопии мазков или посевов, ранее завершившие полный курс химиотерапии или признанные излеченными;
— неудача лечения: сохранение микобактерий в мазках мокроты после химиотерапии в течение 5 мес и более (или после 2 мес и более у больных с первоначальным отрицательным результатом бактериоскопии мокроты);
— возобновление лечения после самовольного прекращения: возобновление химиотерапии после перерыва на 2 мес и более;
— прибыл: перевод больного из другого регистра для продолжения химиотерапии;
— другие: все случаи, не вошедшие в названные выше группы (включая хронически больных, у которых микобактерии в мокроте продолжают выделяться и после завершения повторного курса лечения).

Легочный, не сопровождающийся бактериовыделением, и внелегочный туберкулез также могут протекать с рецидивами, принимать хронические формы и не поддаваться химиотерапии. Однако подобные формы заболевания встречаются редко, а диагноз туберкулеза в этих случаях должен быть подтвержден результатами бактериологических или гистологических исследований [*2*].

Регистрация результатов лечения проводится по следующим шести взаимоисключающим категориям:

— *излечение*: больные с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты, полученными на последнем месяце лечения и по крайней мере однажды ранее в процессе лечения;
— *завершение лечения*: больные, полностью завершившие назначенный курс химиотерапии, но не соответствующие критериям «излечение» или «неудача лечения» (в эту категорию включают больных с исходными отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты после 2 мес химиотерапии и более);
— *неудача лечения*: больные с положительными результатами бактериоскопии мокроты на 5-м месяце химиотерапии или позднее;
— *смерть*: больные, умершие по каким-либо причинам в течение курса химиотерапии;
— *нарушение режима*: больные, прервавшие лечение на 2 месяца и более;
— *перевод*: больные, перемещенные из одного учреждения в другое, результаты лечения которых остались неизвестными.

Успех лечения определяется суммарным количеством больных, вошедших в группу «излечение» и «завершение лечения». В странах, где широко применяют метод посева, оценка результатов лечения может основываться на результатах данного метода исследования [*2*].

Литература

1. Rouillon A., Perdrizet S., Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chem otherapy. *Tubercle*, 1976, 57:275–299.
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculo sis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Rieder HL *Epidemiologic basis of tuberculosis control.* Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

3. Какова роль микроскопии мазков мокроты у больных, направляемых в лечебные учреждения?

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[1]

Микроскопия мазков мокроты является наиболее эффективным методом идентификации источников туберкулезной инфекции. Этот метод используется для диагностики туберкулеза у лиц с подозрением на легочную патологию, а также для установления источников инфекции среди лиц с жалобами на кашель, обратившихся в лечебные учреждения по самым различным поводам. Микроскопию мокроты используют также для оценки динамики патологических изменений в процессе лечения, а также для подтверждения излечения.

Диагноз

Диагностическая значимость микроскопического исследования мазков мокроты обсуждена в главе 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?». Бактериоскопия мокроты имеет ряд непосредственных преимуществ по сравнению с посевом. Таким преимуществом является значительно более быстрое получение результатов исследования, которые отражают степень инфекционной опасности больного. Кроме того, эти результаты позволяют судить как о вероятности летального исхода от туберкулеза, если не будет проведено необходимое лечение, так и о необходимости более интенсивной лекарственной терапии на начальном этапе в связи с особенно высокой бактериальной нагрузкой.

Часть больных, обратившихся в лечебные учреждения общего профиля, консультируются и обследуются врачами по поводу симптомов, подозрительных на туберкулез. Обязанностью врача является заподозрить у таких пациентов туберкулез и провести соответствующие диагностические исследования. Бактериоскопия мазков мокроты у больных с продолжительным кашлем является наиболее важным из диагностических тестов, позволяющих обнаружить больных с наиболее опасными формами туберкулеза легких. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки полезно при дифференциальной диагностике заболеваний легких у больных с отрицательными результатами бактериоскопии. Очередность проведения этих диагностических процедур зависит от степени распространения туберкулеза в данном конкретном сообществе. В районах со значительным распространением туберкулеза бактериоскопия мазков мокроты должна быть первоочередным исследованием. В районах с не-

[1] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).

большой распространенностью туберкулеза бактериоскопия мазков и рентгенологическое исследование органов грудной клетки могут быть проведены в одно и то же время. Больным могут быть назначены непродолжительные курсы лечения антибиотиками широкого спектра действия, а рентгенографические исследования могут предприниматься как дополнительные диагностические методы до проведения бактериоскопии и получения результатов посева. В любом случае пациенты с изменениями, обнаруженными при рентгенографии органов грудной клетки, должны направляться на микроскопическое исследование мазков мокроты, прежде чем им будет установлен диагноз туберкулеза легких.

Выявление случаев заболевания

Диагноз форм туберкулеза легких, опасных в инфекционном отношении, часто не ставится вплоть до поздней стадии процесса, несмотря на то что такие пациенты обращались в лечебные учреждения в самом начале заболевания. Врачи нередко не подозревают туберкулез и не проводят бактериоскопических исследований мокроты у больных с жалобами на кашель, особенно если пациенты обратились по поводу нелегочной патологии. Установлено, что около 5–10% взрослых пациентов, посещающих лечебные учреждения в развивающихся странах, жалуются на кашель, продолжающийся более 2–3 нед [*1, 2*]. Доля положительных результатов бактериоскопии мазков мокроты у таких пациентов зависит от распространенности туберкулеза в данном сообществе. Систематические обследования взрослых посетителей амбулаторий при больницах общего профиля позволяет выявить значительное число источников туберкулезной инфекции [*3*]. Это позволяет раньше начать лечение таких больных, а также снизить их опасность для населения, для других больных и для персонала лечебных учреждений. Эффективное лечение выявленных больных обычно оказывает быстрый эффект и способствует снижению показателей распространенности [*1*] туберкулеза, смертности от него [*4*].

В районах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой должна возрастать роль административных работников и парамедицинского персонала. Эти лица должны нести ответственность за идентификацию лиц с продолжительным кашлем и направление их на бактериологическое исследование мазков мокроты. Подобный скрининг является мерой по охране здоровья общества и направлен только на выявление и излечение источников инфекции, в дополнение к диагностическим мероприятиям у лиц, обратившихся в лечебные учреждения. Преимущественно общественно полезный характер этих мероприятий предполагает, что соответствующие исследования должны быть простыми, доступными для пациентов, бесплатными и не отвлекать от первоначальной цели обращения в клинику пациента. Важно зарегистрировать пациента, записать его имя и адрес. Если проведенное исследование мазков мокроты даст положительные результаты, то такого больного следует немедленно найти и начать его лечение.

Посевы мокроты не могут быть приоритетным тестом в систематическом выявлении больных туберкулезом. Больные, в мокроте которых микобактерии обнаруживаются только методом посева, представляют гораздо меньшую опас-

ность заражения окружающих, чем больные с положительными результатами исследования мазков. Кроме того, посевы мокроты гораздо сложнее и дороже, чем бактериоскопия, а их результаты становятся известными значительно позднее.

Продолжительность кашля рассматривают как ориентир при направлении пациента на бактериоскопию. Различия в величине этого ориентира в отдельных странах зависят от распространенности бациллярных форм туберкулеза в них, доступности медицинской помощи, посещаемости лечебных учреждений и от возможностей лабораторной службы. Исследование мазков мокроты играет весьма незначительную роль в систематическом выявлении туберкулеза у длительно кашляющих взрослых в странах с очень низкой распространенностью этого заболевания в связи с низкой экономической эффективностью и высоким риском ложноположительных результатов. Посещаемость медицинских учреждений в различных странах может различаться. Население развитых стран обращается за консультацией чаще и в более ранние сроки, поэтому значимость продолжительности кашля как критерия в этих странах должна быть меньше. При этом возрастает доля обследуемых пациентов с кашлем нетуберкулезного генеза, увеличивается рабочая нагрузка лабораторий и снижается экономическая эффективность данного метода скрининга.

Исследования по распространенности кашля среди взрослых пациентов, находящихся под амбулаторным наблюдением, помогают в установлении оптимальной продолжительности кашля, при которой следует проводить бактериоскопию мазков мокроты [*2, 5, 6*].

Выявление случаев заболевания с помощью бактериоскопии мазков мокроты у амбулаторных пациентов способно существенно повысить число выявленных источников инфекции. Показателями активности работы по выявлению случаев заболевания служат количество обследованных амбулаторных пациентов, число проведенных бактериоскопий и число обнаруженных источников заражения. Например, в Перу в 1990 г. было обследовано данным методом 210 905 пациентов, что позволило выявить 24 023 ранее не известных заразных случаев туберкулеза легких. В 1993 г. при 602 000 бактериоскопий мазков мокроты, проведенных у 332 000 пациентов, обнаружили 35 646 новых случаев заболевания. К 1999 г. число выявленных больных сократилось до 24 511, хотя число исследований мазков у 1 085 749 пациентов было увеличено до 1 938 201 [*1, 4*]. Доля положительных результатов бактериоскопических исследований мазков мокроты является одним из косвенных показателей роли программы по снижению распространенности туберкулеза в обществе. Частота обнаружения микобактерий в мазках мокроты у лиц с респираторными симптомами в Перу составила 18,7% в 1990 г.; 14,3% в 1991 г.; 8,5% в 1993 г. и 2,7% в 1999 г. Подобным же образом частота положительных ответов при исследовании мазков мокроты в Чили за последние два десятилетия снизилась с 10 до 2%. К 1999 г. в Перу ежегодно методом бактериоскопии мазков мокроты обследовалось почти 5% взрослого населения [*1*].

Микроскопическое исследование мазков мокроты в процессе химиотерапии и при ее завершении

Микроскопия мазков мокроты играет ключевую роль в мониторинге ответов на химиотерапию больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии. Это исследование следует повторять в конце первого этапа химиотерапии. Если возбудители продолжают обнаруживаться, то сроки интенсивной фазы терапии удлиняются еще на 1 мес. Бактериоскопию мазков следует проводить также во время второго поддерживающего этапа химиотерапии и в конце его, что позволяет судить об излечении туберкулеза. Абациллирование мокроты (конверсия), наступающее на 2–3-м месяце химиотерапии, считается хорошим прогностическим показателем. Он определяется по соотношению между числом больных-бактериовыделителей в начале лечения, у которых не выявляются КУМ методом бактериоскопии к концу курса химиотерапии, и общим числом больных, начавших лечение. Этот показатель говорит о возможностях программы удерживать больных на лечении, сбору образцов мокроты, устранению источников инфекции, а также является ранним показателем исхода лечения [*7*]. Короткие курсы химиотерапии могут быть вполне эффективными у больных, в мазках мокроты которых после 2–3 мес лечения продолжают обнаруживаться кислотоустойчивые микобактерии, не растущие на питательных средах (видимые, но не растущие). В подобных ситуациях имеет место выделение уже мертвых бактерий. Поэтому заключение о неэффективности химиотерапии у больных с продолжающимся бактериовыделением следует давать не ранее чем через 5 мес и более после начала лечения (см. главу 57 «Как осуществлять мониторинг химиотерапии?»). Исчезновение микобактерий из мазков мокроты в процессе химиотерапии и их отсутствие в конце лечения позволяет считать такого пациента излеченным от туберкулеза.

Литература

1. *Tuberculosis en el Peru 1999. [Peru National TB control programme 1999.]* Lima, Ministry of Health, 2000.
2. Baily G.V. et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
3. Banerji D., Anderson S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
4. Suarez P.G. et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control efforts in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
5. Larbaoui D. et al. The efficiency of methods of diagnosing pulmonary tuberculosis: an investigation in a chest clinic in Algiers. *Tubercle*, 1970, 51:403–411.
6. Grinspun M., Rojas L. Comparison between radiological and bacteriological finding in tuberculosis. *Revista Medica de Chile*, 1973, 101:797–805.
7. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control.* Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

4. Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?

К. Томен (K. Toman)

Если мазок мокроты приготовлен правильно, то количество бактерий в препарате будет, вероятно, соответствовать их количеству в мокроте. Количественные взаимоотношения между этими двумя показателями, которые были изучены многими исследователями [*1–4*], можно проиллюстрировать следующим примером.

Количество мокроты в мазке на предметном стекле составляет около 0,01 мл. Мокрота в мазке распределена на поверхности стекла площадью около 200 мм^2 (10·20 мм). Поскольку площадь поля зрения микроскопа при использовании объектива с иммерсией составляет около 0,02 мм^2, для исследования всего мазка необходимо исследовать 10 000 таких полей зрения, при увеличении в 1 000 раз (в 100 раз иммерсионный объектив и в 10 раз окуляр). Правда, размеры поля зрения при флюоресцентной микроскопии в 15 раз больше, если используется объектив с увеличением в 25 раз и окуляр с увеличением в 10 раз. При скрининге по одной линии длины мазка (20 мм) удается просмотреть 100–120 микроскопических полей зрения, или около 1% площади всего мазка. Приведенные расчеты относятся к мазкам размерами 10·20 мм, но в современной практике обычно приготовляют мазки размерами 20·30 мм.

Таким образом, если в 1 мл образца мокроты содержится около 5 000 бактерий, то во всем мазке (если он был приготовлен в соответствии с описанным выше методом) будет находиться около 50 бактерий. Если эти микроорганизмы будут равномерно распределены по всем 10 000 полям зрения, то на 200 полей зрения будет приходится всего одна бактерия. При исследовании 100 полей зрения вероятность обнаружения туберкулезных микобактерий будет составлять всего 50%. Следовательно, для того чтобы обнаружить 3 кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) (минимальное количество, которое рекомендуется выявить для того, чтобы результаты анализа считать положительными), придется исследовать около 600 полей зрения. При исследовании около 300 полей зрения вероятность выявления трех КУМ составит около 50% [*5–7*].

Для того чтобы была возможность обнаруживать одну бактериальную клетку в каждых 10 полях зрения (или 10 бактериальных клеток в 100 полях зрения), необходимо, чтобы во всем мазке (10 000 полей зрения) было около 1 000 таких бактерий, что эквивалентно содержанию 100 000 (10^5) бактерий в 1 мл мокроты

(табл. 1). Чтобы можно было обнаруживать по одной бактериальной клетке в каждом поле зрения, в 1 мл образца мокроты должно содержаться 10^6 КУМ (см. табл. 1). Обычно же образцы мокроты, в которой обнаруживаются КУМ, содержат не менее 10^5 микробных тел в 1 мл.

Все приведенные выше расчеты основаны на предположении, что все бактерии равномерно распределены в образце мокроты, т.е. что каждая порция материала, взятая из образца, будет содержать одно и то же число КУМ, равномерно распределенных по всему мазку. Однако, как известно, туберкулезные бактерии распределены в образце мокроты неравномерно; напротив, часто они обнаруживаются в виде скоплений. Поэтому, если из одного образца мокроты приготовить несколько мазков, количество бактерий в разных мазках будет различным. Тем не менее при исследовании с помощью специальной методики большого количества препаратов, приготовленных из разных образцов мокроты, было сделано несколько интересных наблюдений. В частности, число выросших колоний при повторном исследовании одного и того же образца варьировалось только в определенных пределах, но вовсе не было случайным (см. главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?»). Аналогичным образом, вариации в количестве колоний, выделяемых из различных образцов мокроты, не были случайными, но коррелировали с концентрацией КУМ в них.

Таблица 1

Оценочное количество кислотоустойчивых микобактерий в образце мокроты и вероятное количество микобактерий в мазках (минимальные величины, по оценкам)

Число иммерсионных полей зрения, в которых обнаруживается 1 микобактерия	Число микобактерий в мазке	Число микобактерий в 1 мл мокроты
100	100	10 000
10	1 000	100 000
1	10 000	1 000 000

Таким образом, несмотря на существенные различия между отдельными образцами мокроты, количество КУМ в мазке в значительной мере совпадает с их концентрацией в образце мокроты [*4*]. Уменьшение количества бактерий в мокроте ниже определенного уровня снижает вероятность того, что КУМ будут перенесены из мокроты в материал мазка, и, соответственно, вероятность их выявления при бактериоскопическом исследовании приближается к нулю. Хотя было показано, что при оптимальной лабораторной технике положительные результаты бактериоскопии мазка могут быть получены при наличии 100–1000 КУМ в 1 мл мокроты [*8*]. На практике возможность положительных ответов микроскопии мазка имеется при содержании около 10 000 КУМ в 1 мл мокроты. Информативность и чувствительность однократного исследования

мазка мокроты равна всего лишь 22–43%, но частота обнаружения микобактерий существенно возрастает при многократных исследованиях. Например, при исследовании 2–3 мазков мокроты, полученной на протяжении 2 дней у больных активным туберкулезом легких, повышает число положительных ответов до 50–70% [*9*].

Литература

1. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [How useful are microscopy, culture methods, and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.
2. Cruikshank D.B. Bacteriology. In: Sellors TH, Livingstone JL, eds. *Modern practice of tuberculosis*. Vol. 1. London, Butterworths, 1952:53–77.
3. Hobby G.L. et al. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1973, 4:94–104.
4. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, US Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
5. Smithwick R.W. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*. Atlanta, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
6. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
7. American Thoracic Society, Scientific Assembly on Tuberculosis. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis and mycobacterial diseases*. New York, American Lung Association, 1974.
8. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1994, 19:396–401.
9. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.

5. Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?

К. Томен (K. Toman)

Чтобы оценить достоверность количественных результатов бактериоскопического исследования мазков мокроты, необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Какова вероятность обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в мазках, приготовленных из образцов мокроты с низкой, средней и высокой концентрацией этих бактерий?
2. Какова вероятность получения ложноположительных результатов при исследовании образцов мокроты, в действительности не содержащих туберкулезных микобактерий?
3. Какова частота совпадения результатов бактериологического исследования мазков, приготовленных из одних и тех же образцов мокроты, у разных специалистов или в различных лабораториях?

Частично ответ на первый вопрос приведен в табл. 1 главы 4 «Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?». Приведенные в этой таблице показатели получены из экспериментальных исследований и экстраполированы с предположением, что все бактерии равномерно распределены в образце мокроты. Однако, поскольку число бактерий в разных образцах мокроты различно, такие количественные исследования должны быть выполнены на большом количестве образцов. При этом в качестве контрольного критерия должны быть использованы результаты культурального исследования мокроты [*1*]. В нескольких исследованиях [*2, 3*] число бактериальных клеток, выявленных при бактериоскопии мазков, сравнивали с количеством колоний, полученных при посеве тех же образцов мокроты.

Результатами совместного исследования, проведенного одновременно в восьми лабораториях, было подтверждено, что количество колоний, обнаруживаемых при повторном исследовании одних и тех же образцов мокроты, варьируется в минимальной степени[1]. Тем не менее эти колебания не являются случайными, но имеют определенные границы. Различия же в результатах исследования разных образцов мокроты были обусловлены в основном разной концентрацией бактерий в этих образцах. Поэтому был сделан вывод о наличии

[1] David H.L. et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy.* Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (unpublished document prepared for the WHO Expert Committee on Tuberculosis, Geneva, 1973).

прямой корреляции между количеством жизнеспособных бактерий в образце мокроты, количеством КУМ в мазках мокроты и вероятностью их обнаружения при бактериоскопическом исследовании мазков. Как и ожидалось, полученные результаты (табл. 2) показали, что вероятность выявления КУМ в мазках тем выше, чем больше этих микроорганизмов имеется в мокроте. При графическом изображении этих данных были получены кривые, показывающие 50% вероятность обнаружения КУМ в мазках при наличии около 6 000 микроорганизмов в 1 мл мокроты. Аналогичные результаты проводившихся исследований были опубликованы и ранее [*2, 3*].

Таблица 2

Количество кислотоустойчивых микобактерий в мазках, концентрация растущих микобактерий в мокроте и вероятность получения положительного результата микобактериоскопического исследования[а]

Количество выявленных микобактерий	Оценочная концентрация микобактерий в 1 мл мокроты	Вероятность получения положительного результата
0 в 100 полях зрения или более[б]	<1 000	<10%
1–2 в 300 полях зрения	5 000–10 000	50%
1–9 в 100 полях зрения	около 30 000	80%
1–9 в 10 полях зрения	около 50 000	90%
1–9 в каждом поле зрения	около 100 000	96,2%
10 и более в каждом поле зрения	около 500 000	99,95%

[а] Источник: пункт *1* в списке литературы.

[б] Около 0,01 мл гомогенизированной мокроты помещали на предметное стекло и равномерно распределяли на поверхности площадью около 200 мм^2. Площадь одного поля зрения при использовании объектива с иммерсией и при увеличении в 1 000 раз составляет около 0,02 мм^2. Таким образом, один мазок состоит примерно из 10 000 таких полей зрения (см. главу 4 «Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?»).

Чтобы проверить эти данные, Дэвид (David) и соавт. [*1*] попытались определить вероятность получения отрицательного результата при бактериоскопическом исследовании образцов мокроты, содержащих различные количества туберкулезных бактерий. В трех независимых исследованиях был изучен 431 образец мокроты. Количество микроорганизмов варьировалось от 1500 до 300 000 в 1 мл мокроты.

Каждый лабораторный работник должен был исследовать препараты из всех образцов мокроты, взятых у группы отобранных больных. Единообразие методики приготовления мазков и их изучения во всех лабораториях было обеспечено стандартным протоколом исследования. Работа была организована таким образом, что ни один участник не знал результатов, полученных в других лабораториях, или от кого был взят тот или иной материал, и не имел каких-либо других сведений, которые могли бы повлиять на конечные итоги исследования. Процент отрицательных результатов исследования мазков представлен в табл. 3.

Результаты, представленные в табл. 3 показывают, что вероятность получения ложноотрицательных результатов постоянно уменьшается с возрастанием концентрации микроорганизмов в исследуемом образце. Когда концентрация возбудителей туберкулеза превышает 100 000 в 1 мл мокроты, вероятность отрицательного результата бактериоскопического исследования приближается к нулю. Это подтверждает ранее известные данные о том, что если результаты изучения мазков стабильно положительны, где бы и кем бы они ни исследовались, то количество КУМ в 1 мл мокроты составляет 10^5–10^6 и более.

Таблица 3

Вероятность получения отрицательного результата бактериоскопического исследования препаратов, приготовленных из образцов мокроты с различным количеством кислотоустойчивых микобактерий (по данным посева)[a]

Оценочная концентрация микобактерий в 1 мл образца мокроты	Номер эксперимента			В среднем,%
	1	2	3	
	Отрицательные результаты, %			
1 500	–	85	92	88,5
3 000	84	83	77	81,3
15 000	25	28	6	19,6
30 000	16	30	6	17,3
150 000	0	0	5	1,6
300 000	0	0	0	0,0
Число исследованных мазков	42	100	289	–

[a] Воспроизведено с незначительными редакторскими изменениями из David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (unpublished document prepared for the WHO Expert Committee on Tuberculosis, Geneva, 1973).

Однако использование культурального метода для оценки количества туберкулезных бактерий в мокроте имеет определенные ограничения; имеются существенные методические трудности, препятствующие получению точных результатов этим методом. Необходимо исследовать сравнительно большое число образцов; при этом нужно использовать специальную методику, чтобы свести к минимуму количество технических ошибок, неизбежных в тех случаях, когда значительная часть содержащихся в мокроте бактерий находится в виде скоплений: не представляется возможным определить, является ли каждая колония на поверхности питательной среды результатом размножения одной бактериальной клетки или скопления множества бактерий. С другой стороны, КУМ, обнаруживаемые при бактериоскопии, не всегда дают рост колоний при культуральном исследовании, например из-за их гибели или вследствие угнетенного метаболизма (см. главу 6 «Каковы основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактероскопии мазков мокроты?»). Поэтому исследователи должны выбирать метод, который не зависит от результатов посева.

Так как целью исследования было определение достоверности (воспроизводимости результатов) метода бактериоскопического исследования мазков мокроты, проводили сравнение результатов, полученных несколькими профессиональными бактериологами, которые изучали мазки, приготовленные из одних и тех же образцов мокроты. Независимо от того, были ли ответы правильными или неправильными, определяли частоту совпадения или несовпадения результатов, полученных разными специалистами. Каждый специалист проводил независимое исследование мазков в соответствии со специальным протоколом. Все исследование было организовано следующим образом.

Изучение 54 образцов мокроты было проведено четырьмя бактериологами. Из каждого образца готовили по 4 мазка — по одному для каждого из специалистов, выполнявших независимые исследования. Результаты четырех анализов каждого образца мокроты оценивали по шкале, используя следующие обозначения: отрицательные результаты; скудное количество (1–9 КУМ в 100 полях зрения микроскопа) и положительные результаты (1+, 2+ и 3+). Результаты исследования каждого образца сравнивали по отдельности; результаты, полученные каждым специалистом, сравнивали с результатами остальных трех бактериологов во всех возможных сочетаниях. Таким образом, получали 12 результатов исследования каждого из образцов мокроты. Использование данного метода создавало возможность построить корреляционную таблицу (табл. 4), отражающую частоту совпадений и расхождений результатов, полученных четырьмя микроскопистами. Итоговое количество сравнительных результатов составило 648, из которых 4 результата не были зарегистрированы.

Результаты, представленные в табл. 4, показывают, что чаще всего совпадение результатов отмечалось при крайних оценках, т. е. при отрицательных ответах и при 3+ (все идентичные результаты располагаются в таблице по диагонали сверху вниз слева направо). Более того, из этой же таблицы видно, что если, по данным одного из специалистов, результат исследования был отрицательным или количество КУМ было незначительным, то другие специалисты дали заключение о положительном результате (1+, 2+ или 3+) только в 22 (7%) из 309 случаев. Другими словами, совпадение результатов было отмечено в 287 (93%) из 309 случаев. Аналогичным образом, если один специалист считал результаты анализа положительными, вероятность совпадения его результатов с ответами других специалистов составляла 93% (311 из 335 случаев).

Самая низкая частота совпадения результатов была отмечена в тех случаях, когда результаты исследования мазков мокроты расценивались как скудное число КУМ (см. табл. 4). Так, если один специалист выставлял подобную оценку, то несовпадение ответов других специалистов было отмечено в 36 (88%) случаях из 41. Отрицательные результаты микроскопии были отмечены другими специалистами в 24 (59%) случаях из 41. Эти данные соответствуют наблюдениям других специалистов, исследовавших мокроту больных с симптомами легочных заболеваний. Отрицательные результаты посева мокроты имели место у 3 из 4 таких больных, хотя в мазках мокроты у них находили 1–2 КУМ (HG ten

Таблица 4

Частота совпадения или расхождения результатов, полученных четырьмя специалистами[а]

Результаты, полученные одним специалистом	Результаты, полученные всеми другими специалистами[б]					Общее число наблюдений	
	отрицательные	незначительное количество	1+	2+	3+		
Отрицательные	233	25	8	2	0	268	309
незначительное количество[в]	24	5	1	7	4	41	
1+	8	2	11	18	4	43	335
2+	2	8	16	39	50	115	
3+	0	4	4	49	120	177	
Всего	267	44	40	115	178	644	
	311		333				

[а] Источник: David H.L. et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (unpublished document prepared for the WHO Expert Committee on Tuberculosis, Geneva, 1973).

[б] Цифры в прямоугольнике указывают на частоту положительных ответов, данных всеми специалистами (т. е. 1+, 2+, 3+).

[в] Обнаружение 1–9 КУМ в 100 полях зрения микроскопа.

Dam, 1976, неопубликованные наблюдения). Бактериовыделение при данном классическом исследовании, выявившем методом бактериоскопии 1–2 КУМ в препарате, расценивалось как незначительное (или недостаточное). В подобных ситуациях следует повторять исследование мазков мокроты.

Что касается положительных результатов, то полученные данные показали уменьшение частоты совпадения результатов в тех случаях, когда оценка была ниже, чем 3+ (табл. 5). Согласно приведенным в таблице данным, совпадение результатов при оценках 1+ и 2+ отмечалось сравнительно редко — в 25 и 34% случаев (см. цифры по диагонали). Таким образом, возможность дифференцировать оценки 1+ и 2+ представляется весьма иллюзорной.

Описанный выше эксперимент подтвердил высокую достоверность (воспроизводимость) результатов, получаемых при бактериоскопическом исследовании мокроты. При независимом исследовании мазков, приготовленных из одних и тех же образцов мокроты, частота совпадения результатов, полученных специалистами равной квалификации, может достигать 93%. Однако такие хо-

Таблица 5

Частота совпадения результатов, полученных каждым из четырех специалистов, с результатами других специалистов при наличии КУМ в мазках мокроты (данные из табл. 4 представлены в процентах)

		Результаты, полученные другими специалистами					Всего, %
		отрицательный	незначительное количество	1+	2+	3+	
Результаты полученные одним специалистом	1+	19	5	25	42	9	100
	2+	2	7	14	34	43	100
	3+	0	2	2	28	68	100

рошие результаты были получены в условиях эксперимента, в котором участвовали достаточно опытные лабораторные работники. В связи с этим возникает закономерный вопрос: «Насколько надежны результаты бактериоскопии, выполняемой в полевых условиях, особенно в периферийных медицинских учреждениях развивающихся стран?» Ответ на этот вопрос приведен ниже.

Бактериоскопия мазков в полевых условиях в развивающихся странах

В периферийных медицинских учреждениях все манипуляции (сбор мокроты, приготовление и окраска мазков, а также их бактериоскопическое исследование) обычно выполняются в условиях, не являющихся оптимальными, причем нередко недостаточно опытными лабораторными работниками. Это относится к большинству периферийных медицинских учреждений, расположенных в сельской местности, ведь именно сюда обращается большинство больных с жалобами на симптомы со стороны дыхательной системы. Как правило, таким больным предлагается провести диагностическое исследование мокроты. Это означает, что качество диагностики туберкулеза легких в развивающихся странах зависит не только от ее организации, но и от технических возможностей бактериоскопии мазков мокроты на местах.

Национальный институт туберкулеза в Бангалоре, Индия, провел серию исследований по оценке качества бактериоскопии мокроты в сельских лечебных учреждениях [*4, 5*]. Локальная противотуберкулезная программа была принята и начала осуществляться в одном из округов южной Индии за 6 мес до проведения этих исследований. Для выполнения последних методом случайной выборки было отобрано 9 медицинских учреждений. Бактериоскопическое исследование в этих учреждениях выполняли работники, не имевшие специальной подготовки, но прошедшие обучение в течение 2–4 нед по методике взятия и исследования мокроты в соответствии с методическими рекомендациями

(данный документ был выдан каждому из этих сотрудников). Их обучение провел опытный лабораторный работник — член бригады по борьбе с туберкулезом [*6, 7*], отвечавший за внедрение и осуществление программы во всем районе с населением около 1,5 млн человек.

Метод оценки

В каждом из 9 учреждений от каждого больного с жалобами на длительный кашель собирали по одному образцу мокроты, из которого на месте готовили и исследовали мазок. Затем данный мазок вместе с образцом мокроты направляли в лабораторию Национального института туберкулеза, которая являлась референс-лабораторией. Здесь проводили повторное исследование мазка мокроты; кроме этого готовили также новый мазок (дубликат) и проводили культуральное исследование мокроты. Результаты, полученные в периферийных медицинских учреждениях, сравнивали с результатами, полученными в референс-лаборатории. Материалом для сравнения служили следующие данные:

— повторное исследование ранее приготовленного мазка;
— исследование нового мазка (дубликата);
— результаты посева мокроты.

Сравнительный анализ случаев гипо— и гипердиагностики проводили по каждому учреждению в отдельности. В качестве эталона использовали результаты культурального исследования. Из 1681 образца мокроты культуры возбудители туберкулеза удалось выделить в 228 (13,6%) случаях; в 1453 (86,4%) случаях результаты культурального исследования были отрицательными.

Ложноположительные результаты бактериоскопии при отрицательных результатах посева

Для оценки частоты ложноположительных результатов в периферийных медицинских учреждениях в качестве стандарта использовали полученные в референц-лаборатории отрицательные результаты культурального исследования. С ними и сравнивали данные, полученные в периферийных медицинских учреждениях (табл. 6).

Результаты посевов были отрицательными при изучении 1453 образцов мокроты. При этом бактериоскопия мазков в периферийных медицинских центрах дала положительные ответы в 2,6% случаев. Повторные исследования этих же образцов мокроты в референс-лаборатории показали, что положительные результаты получены в 1,3% случаев. Таким образом, частота ложноположительных результатов в периферийных медицинских учреждениях в среднем была выше, чем в референс-лаборатории. Однако более детальный анализ показал, что эти различия были связаны в основном с результатами, полученными только в одном из периферийных медицинских центров (учреждение Д). При исключении материалов этого медицинского учреждения из анализа частота ложноположительных результатов снижалась до 1,9%. При исследовании мазков-дубликатов частота ложноположительных резуль-

Таблица 6

Ложноположительные результаты исследования мазков мокроты, из которых не были выделены культуры возбудителя туберкулеза, полученные в периферийных медицинских учреждениях и в референс-лаборатории[a]

Центр	Общее количество образцов с отрицательным результатом посева	Количество образцов оцененных как положительные при бактериоскопии	
		периферийные медицинские учреждения	референс-лаборатория
А	306	5	4
Б	233	8	1
В	159	7	7
Г	156	2	2
Д	108	12	2
Е	111	3	1
Ж	100	1	1
З	84	0	1
И	196	0	0
Всего	1 453 (100%)	38 (2,6%)	19 (1,3%)

[a] Источник: пункт *5* в списке литературы.

татов составляла 1,2%, тогда как при повторном исследовании одних и тех же мазков — 1,3% [*5*].

Ложноотрицательные результаты бактериоскопии при положительных результатах посева

Для оценки частоты получения ложноотрицательных результатов в периферийных медицинских учреждениях в качестве стандарта использовали полученные в референс-лаборатории положительные результаты культурального исследования, а также сравнивали результаты исследования одних и тех же мазков в периферийном медицинском учреждении и в референс-лаборатории (табл. 7).

Положительные результаты посева получены из 228 образцов мокроты. В том числе положительные ответы при бактериоскопии мазков были отмечены в 87 (38,2%) случаях по материалам периферических медицинских центров, и в 67 (29,4%) случаях по результатам референс-лаборатории. Таким образом, гиподиагностика в периферийных центрах имела место чаще, чем в референс-лаборатории (38 и 29,4% соответственно). Эти различия были связаны преимущественно с ошибочными результатами, полученными в двух медицинских учреждениях (Г и З). При исключении материалов этих двух медицинских уч-

Таблица 7

Ложноотрицательные результаты исследования мазков мокроты, из которых были выделены культуры возбудителя туберкулеза, полученные в периферийных медицинских учреждениях и в референс-лаборатории[a]

Центр	Общее количество образцов с положительным результатом посева	Количество образцов, оцененных как отрицательные при бактериоскопии	
		периферийные медицинские учреждения	референс-лаборатория
А	101	27	26
Б	21	7	8
В	23	7	5
Г	22	19	9
Д	15	6	6
Е	16	5	4
Ж	15	7	5
З	10	8	3
И	5	1	1
Всего	228 (100%)	87 (38,2%)	67 (29,4%)

[a] Источник: пункт 5 в списке литературы.

реждений из анализа частота ложноотрицательных результатов в периферийных медицинских учреждениях и референс-лаборатории была практически одинаковой — соответственно 23 и 26%.

Авторы данной работы пришли к выводу [*5*], что ложноположительные результаты бактериоскопического исследования являлись проблемой только для одного из девяти периферийных медицинских учреждений. Специалисты считают, что дополнительное обучение лабораторных работников или какие-либо другие меры смогут ликвидировать этот недостаток. В равной мере это относится и к ложноотрицательным результатам, полученным в двух периферийных медицинских учреждениях, где необходимо провести обучение сотрудников и более тщательно контролировать их работу. Сравнение результатов, полученных в других лабораториях Индии [*8, 9*], подтвердили почти аналогичные показатели частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов, если в качестве эталона для сравнения используют результаты посева мокроты.

Авторы также сделали вывод о том, что даже сотрудники медицинских учреждений общего профиля, не имеющие специализации, могут успешно выполнять бактериоскопическое исследование мазков мокроты. Учитывая, что продолжительность обучения лабораторных работников методу бактериоскопии обычно невелика, можно предположить, что при осуществлении постоянного контроля за их работой и периодической их переподготовки

они будут достаточно качественно выполнять бактериоскопические анализы (см. главу 6 «Каковы основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты?»).

Подобное же исследование с использованием аналогичного метода было выполнено в Алжире [*10*]. При изучении мазков мокроты, приготовленных неспециалистами в периферийном медицинском учреждении, и при их повторном исследовании в центральной лаборатории были получены весьма сходные результаты. В частности, при двукратном исследовании 104 мазков идентичные оценки были даны в 95% случаев. Из 86 мазков, оцененных в центральной лаборатории как отрицательные, только в 2 случаях неспециалистами было дано заключение о положительных результатах исследования на туберкулезные бактерии. Число ложноотрицательных результатов было также невелико — в 3 из 18 случаев. Авторы считают целесообразным применение метода бактериоскопии мазков мокроты в периферийных медицинских учреждениях при условии осуществления контроля со стороны центральной лаборатории. Более того, они справедливо указывают на необоснованность использования более сложных методов диагностики или попытки добиться большей точности исследования в условиях, когда медицинские учреждения не могут обеспечить полноценное лечение каждого больного с установленным диагнозом туберкулеза, что является конечной целью всей работы по выявлению заболевших.

Результаты обоих полевых исследований показали, что бактериоскопическое изучение мазков мокроты, осуществляемое сотрудниками без специальной профессиональной подготовки, может быть достаточно надежным. Обучение таких сотрудников может быть проведено без отрыва от производства квалифицированными лабораторными работниками. Однако для того, чтобы обеспечить достаточный уровень профессионализма, необходимо проводить переобучение тех сотрудников, результаты работы которых не удовлетворяют стандартным требованиям. Хорошим методом оценки качества бактериоскопических анализов, выполняемых в периферийных медицинских учреждениях, и контроля за их работой является повторное изучение поступивших оттуда мазков мокроты или исследование мазков-дубликатов, приготовленных в референц-лаборатории из тех же образцов. На более поздней стадии внедрения программы борьбы с туберкулезом, когда возникнет возможность проведения культурального метода исследования мокроты, для постановки первичного/предварительного диагноза следует по-прежнему использовать прямую бактериоскопию мазков, а культуральный метод применять, если есть возможность для подтверждения клинического диагноза и оценки результатов химиотерапии.

Литература

1. David H.L. *Bacteriology of the mycobacterioses.* Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
2. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im

Untersuchungsmaterial? [How useful are microscopy, culture methods, and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.

3. Cruickshank D.B. Bacteriology of tuberculosis. In: Sellors T.H., Livingston J.L., eds. *Modern practice of tuberculosis.* Vol 1. London, Butterworths, 1952:53–77.
4. Rao K.P. et al. Assessment of diagnosis of pulmonary tuberculosis by sputum microscopy in a district tuberculosis programme. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1971, 18:10–21.
5. Nagpaul D.R. et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 61:148–158.
6. Toman K. Tuberculosis. The training of key-organizers. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:165–169.
7. Nagpaul D.R. Tuberculosis control teams. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1972, 19:3–11.
8. Holst E., Mitchison D.A., Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–99.
9. Sikand B.K, Ranga Rao R. A simple pre-treatment technique for sputum comprising the use of a combination of pancreatin and cetavlon for the routine cultivation of tubercle bacilli. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1958, 5:76–86.
10. Boulahbal F., Mazouni L., Chaulet P. Prospective study of the organization and supervision of the bacteriological diagnosis of pulmonary tuberculosis in a case-finding network in Algeria. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:313–321.

6. Каковы основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты?

К. Томен (K. Toman)

Ложноположительные результаты

Кислотоустойчивые частицы, не являющиеся туберкулезными бактериями

Иногда в образце мокроты или в мазке могут содержаться частицы, не являющиеся туберкулезными микобактериями, но обладающие кислотоустойчивостью. При окраске по Цилю-Нильсену они окрашиваются карболовым фуксином в красный цвет и не обесцвечиваются при последующей обработке солянокислым спиртом. Эти элементы, окрашенные в красный цвет, иногда могут быть похожи на туберкулезные бактерии. Такими элементами могут быть частички пищи (например, кусочки воска или жира), преципитаты, другие микроорганизмы, неорганические частицы, а также артефакты [*1*–6].

Частицы пищи. Чтобы устранить эту причину ложноположительных результатов, больной перед сбором мокроты должен прополоскать рот чистой водой и почистить зубы (без использования зубной пасты или дезинфектантов). Еще лучше, если больной соберет мокроту на анализ до завтрака.

Преципитаты краски. Хотя эти элементы очень просто дифференцировать от кислотоустойчивых бактерий, иногда они могут затруднять учет результатов, а у неопытных работников — даже служить причиной ошибочного заключения. Преципитаты могут быть легко удалены из раствора красителя путем его фильтрования. Однако для предупреждения ошибок лучше использовать свежеприготовленные растворы красителей и разводить их в чистой посуде.

Кислотоустойчивые бактерии из окружающей среды. Эти микроорганизмы встречаются в почве и в воде и иногда могут попадать в образец мокроты или на мазок в процессе его приготовления. Предупредить такие ошибки можно, используя дистиллированную или кипяченую воду, которую необходимо хранить в абсолютно чистых емкостях.

Нетуберкулезные микобактерии и нокардии. Эти микроорганизмы иногда обнаруживаются в мокроте. Если они являются причиной поражения легких, они присутствуют в мокроте в больших количествах.

Споры Bacillus subtilis. Они обнаруживаются очень редко, имеют овальную форму и по размерам больше, чем туберкулезные бактерии.

Дрожжи. Дрожжи могут приобретать слабую красную окраску. После фиксации в пламени они могут разрываться, образуя гранулы.

Волокна и пыльца растений. Различные волокна, в том числе волокна шерсти, хлопка, фильтровальной бумаги и бамбука, обычно обнаруживаются поодиночке, чаще всего — только в одном поле зрения. Пыльца некоторых хвойных растений обнаруживается в мазках мокроты очень редко и имеет вид коротких кокковидных палочек.

Царапины на предметном стекле. В таких царапинах иногда может оставаться краска, что вводит в заблуждение начинающих лабораторных работников. Царапины обычно длиннее, чем кислотоустойчивые бактерии, располагаются параллельно и имеют волнообразную форму. Их легко дифференцировать от бактерий, так как они располагаются в препарате глубоко (на поверхности стекла ниже уровня мазка) и исчезают из поля зрения, когда клеточные элементы (например, лейкоциты) оказываются в фокусе объектива.

Контаминация препарата в результате переноса бактерий с одного мазка на другой

Может случиться, что кислотоустойчивые микобактерии будут случайно перенесены с «положительного» мазка на препарат, в котором они изначально отсутствовали. Обычно это происходит при совместной обработке (окраска или обесцвечивание) нескольких предметных стекол в одной емкости. Предупредить такую ошибку можно, работая на раковине с каждым слайдом отдельно. Контаминация также может быть связана с неправильным прожиганием проволочной петли, используемой для приготовления мазков. Такое загрязнение можно предупредить, используя для приготовления мазков специальные и одноразовые деревянные палочки .

Кислотоустойчивые бактерии могут также попасть в препарат случайно со стеклянной палочки или из капельницы, которыми на поверхность мазка наносят каплю иммерсионного масла, если перед этим данной палочкой или капельницей прикоснулись к поверхности «положительного» мазка. То же самое может произойти, если иммерсионный объектив касается поверхности «положительного» мазка или фильтровальная бумага используется повторно для снятия масла с нескольких предметных стекол. Поэтому кончик капельницы не должен касаться поверхности мазка, а иммерсионное масло должно свободно растекаться по поверхности предметного стекла. По этой же причине иммерсионный объектив никогда не должен прикасаться к покровному стеклу. До того как приступить к микроскопии нового препарата, следует вытереть объектив кусочком специальной салфетки для вытирания объективов или кусочком чистой хлопковой ткани. Фильтровальная бумага вообще не должна использоваться, в крайнем случае ее можно использовать только для одного предметного стекла. Сами же предметные стекла для исследования мазков на КУМ следует использовать только однократно: предметные стекла, использованные для бактериоскопического выявления кислотоустойчивых бактерий, нельзя применять повторно.

Ложноотрицательные результаты

Чаще всего ложноотрицательные результаты [*1–6*] объясняются погрешностями в процессе приготовления, окраски или микроскопии мазков. Правильная методика сбора мокроты и выбора комочков материала для исследования имеет существенное значение в предупреждении ложноотрицательных результатов; этому вопросу следует уделять особое внимание. Плохое качество самой мокроты служит наиболее частой причиной отрицательных результатов исследования мазков у бациллярных больных. Ниже описаны наиболее типичные причины ложноотрицательных ответов.

Неправильный сбор мокроты

Иногда больному не разъясняют, что представляет собой мокрота и как правильно следует ее собирать. Нужно обязательно рассказать больному, что слюна и отделяемое из носоглотки непригодны для бактериоскопии. Больных следует подбадривать и предоставлять им достаточно времени, чтобы они могли собрать бронхиальную мокроту «из глубины грудной клетки». Им надо предложить сделать несколько глубоких вдохов и откашляться как можно глубже.

Если и при повторных попытках больной не смог правильно собрать мокроту, нужно прикоснуться тампоном к внутренней поверхности надгортанника или к стенке трахеи, что провоцирует кашель с выделением мокроты. Другими методами, провоцирующими отхождение мокроты, являются вдыхание аэрозолей и назначение бета-блокаторов. Прибегают также к исследованию содержимого желудка, а у некоторых больных — к бронхоскопии. Ингаляции теплого гипертонического (3%) солевого раствора через аэрозольный ингалятор способствуют отхождению достаточного количества мокроты [*7*]. Образцы мокроты, собранной ранним утром, содержат КУМ чаще, чем мокрота, собранная в дневное время. Если необходимо собрать именно утреннюю мокроту, то пациенту дают соответствующий контейнер для сбора в него именно самой первой утренней порции, полученной до завтрака.

Неправильное хранение образцов мокроты и окрашенных мазков

Окрашенные мазки могут утратить свое свойство удерживать краситель в результате воздействия на них прямого солнечного света, другого излучения (например, ультрафиолетовые лучи), чрезмерно высокой температуры, а также при длительном (более недели) их хранении в жарком и влажном месте [*8*]. Однако даже после месяца хранения собранных образцов мокроты в условиях тропического климата частота обнаружения в них КУМ почти не меняется. Тем не менее все сданные образцы мокроты должны быть исследованы.

Мазки, окрашенные флюоресцентными красителями, при хранении утрачивают флюоресценцию.

Неправильный выбор комочков мокроты для приготовления мазков

Туберкулезные бактерии легче обнаружить, если исследовать содержащиеся в мокроте небольшие комочки зеленовато-серого или желтоватого цвета, имеющие более густую консистенцию (так называемые чечевичные зерна). Такие комочки обычно представляют собой участки казеозного некроза, отторгающегося из легочных каверн. Если мокроту предварительно не обрабатывают по специальной методике концентрирования, в том числе и центрифугирования, то такие комочки следует осторожно отделить от остальной мокроты и перенести на предметное стекло. Обнаружить такие комочки легче, если просматривать мокроту на темном фоне.

Неправильное приготовление или окраска мазков

Ложноотрицательные результаты могут быть также получены, если:

— для приготовления препарата было взято слишком мало материала, из-за чего получился слишком тонкий мазок;
— приготовлен слишком толстый мазок, который не пропускает достаточно света;
— препарат был перегрет во время фиксации мазка;
— мазок был недостаточно фиксирован, в результате чего часть материала была смыта при промывке препарата;
— время окраски карболовым фуксином было недостаточным или мазок был перекрашен в результате закипания красителя;
— дополнительное окрашивание фона было чрезмерно интенсивным, из-за чего кислотоустойчивые бактерии стали плохо различимы.

Неправильное исследование мазка

Если исследование мазка проводится «хаотично» или недостаточно тщательно, то будет просмотрено слишком мало полей зрения. Иногда лабораторный работник не может обнаружить окрашенные в красный цвет кислотоустойчивые бактерии из-за имеющегося у него нарушения цветоощущения или других расстройств зрения.

Другие причины неправильных результатов

Административные ошибки

Неправильные результаты иногда могут быть получены в связи с административными ошибками.

К их числу относятся:

— «неправильная идентификация больных», неточное написание фамилий, ошибки при маркировании образцов или мазков мокроты;
— ошибки при маркировании контейнеров (например, при нанесении идентификации на крышку контейнера, а не на сам слайд);
— технические ошибки при записи или передаче результатов исследования.

Ошибки при учете результатов

Ошибки лабораторных работников, обусловленные преимущественно физическими или психологическими причинами, имеют место практически во всех диагностических лабораториях. Природа этого явления, иногда обозначаемого термином «человеческий фактор», в значительной степени остается неразгаданной. Тем не менее в некоторых случаях величину этого явления можно измерить. «Масштаб» и частота ошибок (как гипер-, так и гиподиагностики) варьируются у разных людей, а также у одного человека в разное время.

При неоднократном изучении частоты расхождения результатов исследования одних и тех же препаратов разными людьми было показано, что несовпадение результатов бактериоскопии мазков отмечается значительно реже, чем результатов других исследований. Примером может служить трактовка рентгенологических исследований органов грудной клетки (см. главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?» и главу 12 «Насколько достоверны результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки?»).

Многие ошибки, возникающие при учете результатов бактериоскопии мазков мокроты, можно предупредить, если провести правильное обучение лабораторных работников и убедить их сообщать в своем ответе только то, что они в действительности видят, а не то, что они предполагают обнаружить. Отклонения в диагностике как в сторону утяжеления, так и в сторону эффекта терапии у леченых больных — хорошо известная диагностическая ошибка. Однако ошибочные результаты бактериоскопического исследования мокроты из-за технических погрешностей (вследствие неправильного сбора мокроты или из-за нарушения методики приготовления препаратов) отмечаются значительно чаще, чем вследствие неправильного учета результатов бактериоскопии.

Литература

1. Kubica G.P., Dye W.E. *Laboratory methods for clinical and public health mycobacteriology*. Atlanta, GA, United States Communicable Disease Center, Public Health Service, 1967 (Public Health Service Publication, No. 1547).
2. Smithwick R.W. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
3. David H.L. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
4. Takahashi S. *Handbook of direct smear examination of sputum for tubercle bacillus*. Tokyo, South-East Asian Medical Information Centre, 1975.
5. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
6. Weyer K. et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).

7. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
8. Van Deun A. et al. Reproducibility of sputum smear examination for acid-fast bacilli. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:823–829.

7. Каковы основные последствия ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты?

Т. Фриден (T. Frieden)[1]

Ложноположительные мазки

Основные последствия ложноположительных ответов при исследовании мазков мокроты могут быть следующими [*1–3*]:

Ложная (избыточная) диагностика туберкулеза

Результатами этого становятся:

- *Пациент и контактирующие с ним лица начинают ненужную противотуберкулезную химиотерапию с ее возможными осложнениями.* Проблемы могут возникать из-за межлекарственного взаимодействия, если пациент принимает также и другие медикаменты.
- *Отсрочка в установлении правильного диагноза.* Поскольку положительный результат служит основанием для начала противотуберкулезной химиотерапии, дальнейшие исследования по поводу возможности другого заболевания обычно не проводятся. Результаты лечения туберкулеза проявляются медленно, поэтому многие клиницисты выжидают 1–2 мес или дольше, прежде чем начинают задумываться о другом диагнозе. Подобная задержка в установлении правильного диагноза может привести к увеличению тяжести заболевания и к летальному исходу от нетуберкулезных поражений.
- *Эмоциональный стресс.* Многие пациенты переносят эмоциональный стресс в связи с таким диагнозом. Во многих сообществах диагноз туберкулеза несет отпечаток стигмы.
- *Расходы на медикаменты.* Ложноположительные результаты бактериоскопии могут стать основанием для ненужного назначения противотуберкулезных препаратов.
- *Финансовые потери.* Бесплатное лечение доступно далеко не всем пациентам. Поэтому ложноположительный диагноз может привести к ненужной финансовой нагрузке на пациента.
- *Пациенты и их окружение могут утратить доверие к программе борьбы с туберкулезом.* Работники здравоохранения должны предупреждать боль-

[1] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

ных и их близких о необходимости принимать противотуберкулезные препараты в течение 6 мес., так как преждевременное прекращение их приема приведет к утяжелению процесса и, возможно, к смерти. Однако при ложноположительных результатах исследования мазка и при отсутствии туберкулеза у пациента он может прекратить прием химиопрепаратов уже через несколько недель и чувствовать себя вполне здоровым. Это существенно уменьшает вероятность того, что пациенты, действительно болеющие туберкулезом, своевременно обратятся за медицинской помощью и будут правильно проводить назначенную им терапию. Доверие общества является важным условием эффективного выполнения программы борьбы с туберкулезом.

- *Ненужное привлечение и лечение детей,* если они выявлены как контакты.

Ложная информация о прогрессировании заболевания или об исходах лечения

Результатом этого может стать следующее:

- *Терапия может продолжаться дольше, чем это необходимо,* если ошибочными будут результаты исследований после проведения лечебных мероприятий.
- *Эффект терапии может быть ошибочно расценен как недостаточный,* и будет назначен ненужный курс повторной химиотерапии.

Ложноотрицательные результаты бактериоскопии

Основные последствия ложноотрицательных ответов при бактериоскопии мазков бывают следующими [*1–3*]:

- *Больные туберкулезом могут не получать лечение, в результате чего наступает ухудшение состояния, его прогрессирование и смерть.* Если туберкулез не диагностирован и лечение не начато, то это приводит к прогрессированию процесса, развитию деструктивных изменений в паренхиме легкого и к обширному фиброзу. Утрата функциональных возможностей легкого бывает значительнее, чем при лечении, начатом на раннем этапе. Заболевание может распространиться на окружающих.
- *Пациенты, врачи и общественность могут утратить доверие к программе.*
- *Лечение больных с опасными для окружающих формами туберкулеза может быть неадекватным.* (Лечение может проводиться по категории III вместо категории I (см. главу 26 «Что представляют собой диагностические категории и в чем состоит их рациональность?»). *Лечение также может быть недостаточно продолжительным* (в тех случаях, когда ложноотрицательный ответ получен в конце интенсивного этапа химиотерапии). Следствием этого становятся риск развития лекарственной устойчивости, неадекватность химиотерапии, рецидивы и прогрессирование туберкулеза. Если у таких пациентов имеются серьезные клинические признаки туберкулезного процесса, то эмпирически назначенная химиотерапия может быть

недостаточно интенсивной и проводиться меньшим количеством препаратов, чем это необходимо. Результатом этого может стать неэффективность лечения и ускоренное развитие лекарственной устойчивости.

- *Ненужные обследования*. Ложноотрицательные результаты бактериоскопии мазков мокроты могут привести к продолжительным и ненужным обследованиям пациента в связи с подозрением на другие заболевания.
- *Финансовые потери*. Задержка в установлении диагноза туберкулеза может стать поводом для проведения дорогих тестов и обследований, предпринимаемых в связи с подозрениями на другие поражения.

Персонал лабораторий должен быть соответствующим образом обучен, опытен, его работу необходимо контролировать, чтобы приготовление, окрашивание и изучение мазков мокроты на присутствие КУМ проводилось точно и надежно. Качественный контроль за этой работой обязателен [*4*]. Точность результатов приобретает особо важное значение в ситуациях, когда диагноз легочного туберкулеза легких основывается преимущественно на исследовании мазков мокроты.

Литература

1. *RNTCP: module for laboratory technicians.* New Delhi, Ministry of Health and Family Welfare, Central Tuberculosis Division, 1997.
2. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
3. Weyer K. et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).
4. Nguyen T.N. et al. The importance of quality control of sputum smear microscopy: the effect of reading errors on treatment decisions and outcomes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:483–487.

8. Каковы преимущества и недостатки люминесцентной микроскопии?

К. Томен (K. Toman)

Метод люминесцентной микроскопии был впервые использован для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 1930-х годах. Вначале оборудование для данного метода было очень янесовершенным. С этими микроскопами было трудно работать, и использовать их можно было только в темном помещении. Поэтому метод люминесцентной микроскопии не получил широкого распространения. Однако с тех пор оборудование для люминесцентной микроскопии было значительно усовершенствовано, а сам метод получил высокую оценку во многих хорошо оснащенных лабораториях.

Основное достоинство данного метода — возможность изучения препаратов с помощью объективов с меньшим увеличением (×25). В результате существенно увеличивается площадь поля зрения (по сравнению с полем зрения, видимым в объективе с иммерсией). В частности, при люминесцентной микроскопии площадь поля зрения составляет 0,34 мм^2, а при использовании иммерсионного объектива — всего лишь 0,02 мм^2. В результате люминесцентная микроскопия позволяет одну и ту же площадь мазка исследовать значительно быстрее, чем при микроскопии мазка, окрашенного по Цилю — Нильсену. За один рабочий день лабораторный работник может качественно исследовать не более 30–40 мазков, окрашенных по Цилю — Нильсену; в то же время с помощью люминесцентной микроскопии тот же сотрудник за один день сможет исследовать не менее 100 мазков [*1–3*].

Поскольку за одинаковый период времени с помощью метода люминесцентной микроскопии можно исследовать в 15 раз больше полей зрения, чем при изучении мазков, окрашенных по Цилю — Нильсену, вероятность выявления КУМ с помощью первого метода будет значительно выше, особенно в тех случаях, когда в мазке имеется небольшое количество этих бактерий. Справедливость этого положения была подтверждена результатами сравнительного изучения большого числа мазков. Исследование показало, что при люминесцентной микроскопии в течение 1 мин было получено больше истинно положительных результатов (и не больше ложноположительных результатов), чем при исследовании в течение 4 мин мазков, окрашенных по Цилю — Нильсену. В качестве эталона при этих исследованиях использовали результаты культуральных исследований [*1*].

Сравнительному изучению этих двух методов было посвящено большое количество независимых исследований. Так, например, было проведено парал-

Таблица 8

Корреляция результатов световой микроскопии мазков (окраска по Цилю — Нильсену) и люминесцентной микроскопии

Окраска по Цилю — Нильсену		Люминесцентная микроскопия		Всего
		Число КУМ 0 или незначительное	Положительный ответ	
	Число КУМ 0 или незначительное	10	12	**116**
	Положительный ответ	6	53	**59**
	Всего	**110**	**65**	**175**

лельное изучение 175 образцов мокроты (David and others, 1975 — неопубликованные данные). Из каждого образца мокроты готовили два мазка, которые исследовали независимо с помощью обычной микроскопии и с помощью люминесцентной микроскопии. Результаты фиксировали отдельно для каждой пары мазков, а затем полученные данные вносили в специальную корреляционную таблицу (табл. 8). Идентичные результаты располагаются в ней по диагонали. Если не принимать во внимание расхождения в сортировке положительных ответов, в 157 из 175 случаев ответы были одинаковыми, т. е. совпадение имело место в 90% случаев.

В ранее проведенном более масштабном исследовании обоими методами было изучено 1383 образца мокроты [*3*]*;* из каждого образца готовили два мазка и одновременно проводили культуральное исследование. Мазки исследовали независимо, один — люминесцентной микроскопией, другой — с помощью обычной световой микроскопии (табл. 9). Основной целью исследования было определение чувствительности обоих методов микроскопии по сравнению с посевом. Следующая цель состояла в том, чтобы установить ложноположительные результаты люминесцентной микроскопии и, если они имеют место, то насколько часто. Эта информация представляет большой интерес, так как ранее было высказано мнение, что в мокроте нередко могут содержаться частицы, которые окрашиваются люминесцентной микроскопией и вследствие этого могут быть ошибочно приняты за КУМ [*4*].

Для удобства сравнительного анализа материалы табл. 9 представлены в двух различных аспектах в табл. 10. Сравнение результатов бактериоскопии мазков, окрашенных по Цилю — Нильсену, и люминесцентной микроскопии с результатами культурального метода показало незначительное преимущество люминесцентной микроскопии. С помощью этого метода из 655 образцов мокроты, из которых были выделены возбудители туберкулеза, КУМ были обнаружены в 441 (67,7%) случае, а с помощью световой микроскопии — в 433 (66,1%) случаях.

Таблица 9

Результаты исследования 1383 образцов мокроты с помощью люминесцентной микроскопии (ЛМ) и микроскопии мазков по Цилю — Нильсену (ЦН) и метода посева[a]

Категория	Мазки		Образцы	
	ЛМ	ЦН	Количество	%
1) Мазок + Культура +	+	+	405	33,9
	+	–	36	
	–	+	28	
2) Мазок + Культура –	+	+	11	1,2
	+	–	4	
	–	+	3	
3) Мазок – Культура +	–	–	186	13,4
4) Мазок – Культура –	–	–	681	51,5
Контаминированные культуры	–	–	29	
Всего			1383	100,0

[a] Источник: пункт *3* в списке литературы.

Что касается ложноположительных результатов, то следует отметить, что между двумя использованными методами практически не было различий. Культуры возбудителей туберкулеза не были выделены из 3,3% образцов (15 из 456), в которых КУМ были обнаружены с помощью люминесцентной микроскопии. При бактериоскопии мазков, окрашенных по Цилю — Нильсену, ложноположительные результаты были получены в 14 (3,1%) случаях из 447. Другими словами, 97% положительных результатов, полученных любым из микроскопических методов, были подтверждены при посеве. Таким образом, опасения, что люминесцентная микроскопия достаточно специфична, оказались безосновательными [*5*]. Эти исследования проводились обычными лабораторными сотрудниками в лаборатории, где имелся опыт применения люминесцентной микроскопии. Полученные результаты можно расценивать как типичные для

Таблица 10

Сравнение люминесцентной микроскопии (ЛМ) с методом посева и метода микроскопии по Цилю — Нильсену (ЦН), с методом посева

	ЛМ		Всего
	+	–	
Культура +	441	214	655
Культура –	15	713	728
Всего	**456**	**927**	**1383**

	ЦН		Всего
	+	–	
Культура +	433	222	655
Культура –	14	714	728
Всего	**447**	**936**	**1383**

специалистов, имеющих стандартную подготовку. Последующие исследования подтвердили идентичность результатов обоих методов при их применении в полевых условиях. Тем не менее следует избегать условий, способствующих попаданию в препараты небольшого количества неорганических кислотоустойчивых объектов, которые можно ошибочно принять за незначительное количество КУМ. Относительно возможности ложноположительных результатов люминесцентной микроскопии следует помнить о поговорке: «Не все, что блестит, является КУМ».

Недостатком люминесцентной микроскопии являются относительно большие расходы, связанные с приобретением специального микроскопа и его обслуживанием. Тем не менее в центральных и в других крупных лабораториях, где для выполнения повседневного объема работы требуется три лабораторных работника с тремя обычными микроскопами (исследование 100–150 мазков в день), будет целесообразнее и дешевле использовать один флюоресцентный микроскоп. Эти расчеты можно применить и там, где лабораторные работники имеют низкую зарплату, например в развивающихся странах [*6*]. В странах, где зарплата лабораторных работников выше, применение люминесцентной микроскопии оказывается экономически более оправданным, так как позволяет существенно снизить расходы на оплату труда специалистов [*7, 8*].

Другой недостаток люминесцентной микроскопии — необходимость в квалифицированном техническом персонале, способном обслуживать относительно сложную аппаратуру. Кроме того, люминесцентный микроскоп не такой «прочный», как обычный световой. Время от времени нужно заменять некоторые его детали, в частности лампы, иногда приходится производить какой-то мелкий ремонт, что сопряжено с немалыми затратами и техническими трудностями. Этот прибор необходимо также обеспечить постоянным поступлением электроэнергии с минимальными колебаниями напряжения, что может быть затруднено в развивающихся странах. Следует специально отметить, что референс-лаборатории, оборудованные люминесцентными микроскопами, должны также использовать световые микроскопы для контроля качества работы и для обучения сотрудников периферических лабораторий.

Литература

1. Bennedsen J., Larsen S.O. Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*, 1966, 47:114–120.
2. Smithwick R.W. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*, 2nd ed. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, 1976.
3. Holst E., Mitchison D.A., Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–499.
4. Ritterhoff R.J., Bowman M.G. Demonstration of tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *American Journal of Clinical Pathology (Technical Section)*, 1945, 9:39–41.
5. Mitchison D.A. *Proceedings of the 6th International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Lisbon, 5–13 September 1958. Vol 4.* Porto, Imprensa Portuguesa, 1959.
6. Mitchison D.A. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:139–147.
7. Mitchison D.A. Bacteriological aspects of mycobacterial infections. *British Medical Journal*, 1972, 1:424–425.
8. Mitchison D.A. Bacteriology of tuberculosis. *Tropical Doctor*, 1974, 4:147–153.

9. Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?[1]

А. Ван Дойн (A. van Deun)[2]

Роль посевов для выявления микобактерий в диагностике туберкулеза

Возможность обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) при бактериоскопическом исследовании зависит от концентрации возбудителей в мокроте (см. главу 4 «Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?» и главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?»). При концентрации бактерий ниже 1 000 в 1 мл вероятность их обнаружения в мазках становится ниже 10%. В сравнении с этим посев позволяет обнаружить гораздо меньшее число КУМ, вплоть до 100 микроорганизмов в 1 мл мокроты. Кроме того, посевы позволяют идентифицировать вид микобактерий на основании их биохимических и иных свойств. Микроскопия мазков не позволяет дифференцировать патогенные микобактерии от непатогенных, которые также обладают кислотоустойчивостью и имеют сходную морфологию. Поэтому может создаться впечатление, что диагностика туберкулеза на основании метода посева намного чувствительнее и специфичнее, чем с помощью метода микроскопии мазков.

Однако на практике диагностическая эффективность любого метода определяется его завимостью от технических сложностей и конкретной обстановки, в которой он выполняется. В случае микроскопии для выявления КУМ технические погрешности почти никогда не снижают весьма высокую его специфичность (см. главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?»). Из-за своей высокой чувствительности посевы для выявления микобактерии туберкулеза более склонны к снижению специфичности при контаминации. Так, в результате различных манипуляций бактерии могут быть перенесены из содержащих их образцов в образцы мокроты, не содержащие их. Значимость этой проблемы была изучена сотрудничающими лабораториями Восточной Африки Британского совета по медицинским исследованиям. Образцы мокроты, содержащие микобактерии туберкулеза,

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Микробактериологическое отделение Института тропической медицины, Антверпен (Бельгия).

устойчивые лишь к одному рифампицину, смешивали с мокротой, не содержащей микобактерий. В последующем этот штамм возбудителя мог быть прослежен, в 1% случаев результаты оказывались положительными даже в заведомо абациллярных образцах мокроты [*1*]. Даже при истинно положительном результате, составляющем 25%, ложноположительные ответы были отмечены в 1,6–4,7% культур. Аналогичные результаты при изучении перекрестной контаминации были получены в последующих исследованиях с использованием метода фингерпринтов ДНК, проведенных в обычных лабораториях стран с низкой распространенностью туберкулеза [*2, 3*].

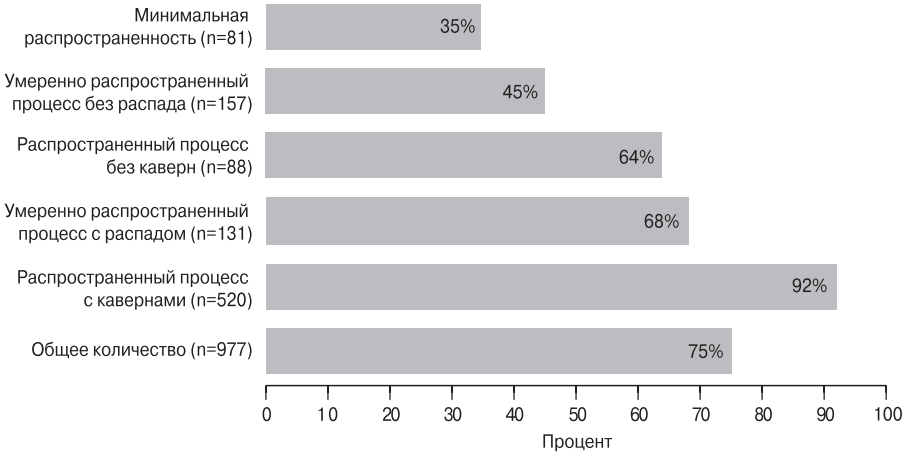
В странах со значительной распространенностью туберкулеза специфичность результатов, полученных методом бактериоскопии, может быть выше, чем при методе посева. Это обстоятельство имеет большое значение для диагностики туберкулеза [*4*], поскольку КУМ, обнаруженные при прямой бактериоскопии мокроты, почти всегда являются микобактериями туберкулеза. Верность данного положения подтверждается и в регионах со значительным бременем ВИЧ-инфекции [*5*]. В противоположность этому посевы (или иные альтернативные методы видовой идентификации) остаются необходимыми в странах с низкой распространенностью туберкулезной инфекции. Часто только с их помощью удается дифференцировать туберкулез от других микобактериальных заболеваний.

Кроме того, учреждения здравоохранения в странах с высокой распространенностью туберкулеза нередко бывают недоступными из-за препятствий географического, финансового и культурного порядка. В результате часто пациенты обращаются в медицинские учреждения с уже запущенными деструктивными формами туберкулеза. Количество микобактерий в мокроте определяется, прежде всего, характером туберкулезного процесса. Так, каверны диаметром около 2 см и с дренирующим бронхом могут содержать около 100 млн туберкулезных микобактерий. В то же время некавернозные поражения такого же размера, но без признаков деструкции, содержат всего 100–1000 бактерий [*6*]. Мокрота больных кавернозными формами туберкулеза легких, в которой обнаруживаются отторгнутые некротические частицы, содержит огромное количество микобактерий, которые почти всегда обнаруживаются методом прямой бактериоскопии мазков. В отличие от этого мокрота больных с нодулярными инкапсулированными поражениями легких содержит весьма небольшое количество возбудителей, которые не удается обнаружить при бактериоскопии мазков. Данная зависимость была четко продемонстрирована в исследовании, проведенном Ким и соавт. (Kim et al.) [*7*]. Они сравнивали величину изменений в легких по рентгенографическим данным, частоту положительных результатов посевов мокроты и результаты бактериоскопии концентрированной мокроты (рис. 1).

На основании проведенного сопоставления они показали, что различия в чувствительности методов посева и бактериоскопии наиболее выражены при активном выявлении случаев туберкулеза. При массовых обследованиях в большинстве случаев выявляются менее тяжелые и даже субклинические формы заболевания, но небольшое число больных с деструктивными процессами и с большим количеством микобактерий в мокроте. Это положение иллюстрируется

Рис. 1

Доля случаев положительного результата бактериоскопии мазков мокроты среди всех случаев туберкулеза легких, подтвержденных методом посева, в зависимости от тяжести изменений, выявленных на рентгенограммах [a]



[a] Источник: пункт *7* в списке литературы.

Таблица 11

Доля положительных результатов бактериоскопии среди всех случаев туберкулеза легких с положительными результатами посева [a]

Страна/регион	Год	Доля положительных мазков и посевов,%
США	1976	62
США	1975	22
США	1976	43
Африка/Европа	1980	53 (Циль — Нильсен)
Азия/США	1980	63 (люминесценция)
США	1975	24
Великобритания	1992	53
Германия	Без даты	54
США	1977	50
США	1980	25
Германия	Без даты	37

[a] Модифицировано из пункта *11* в списке литературы.

результатами сравнения методов бактериоскопии и посева при обзорных исследованиях и наблюдениями, проведенными Национальным институтом туберкулеза в Бангалоре, Индия. Метод микроскопии во время массовых обследований позволял выявить от 40 до 50% общего числа больных с положительными результатами посева мокроты и около 85% общего числа больных, обратившихся за помощью по поводу симптомов легочной патологии. [*8*].

Техническая обеспеченность позволяет повысить диагностическую информативность метода бактериоскопии мазков также и при распространении ВИЧ-инфекции [*9, 10*]. (см. главу 16 «Чем отличается диагностика туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, от постановки диагноза у лиц, не инфицированных ВИЧ?»). Относительная чувствительность методов посева и микроскопии иллюстрирована в приведенной ниже табл. 11 (из публикации Урбанчик (Urbanczic) [*11*]). Высокая информативность метода бактериоскопии (более 80%) была также отмечена и другими авторами, работавшими в регионах со значительной распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции [*5, 10*].

Практические исследования показали, что сравнительная результативность методов бактериоскопии и посева может существенно варьироваться. Некоторые из таких вариаций могут объясняться популяционными особенностями (высокая или незначительная распространенность туберкулезной инфекции, раннее или позднее выявление больных), а также техническими деталями (например, применение люминесцентной микроскопии, методов обогащения мокроты). Однако многое зависит от различий в самом выполнении тестов.

Высокая чувствительность метода посева, тем не менее, не обеспечивает особых преимуществ при обследовании пациентов, обратившихся за помощью по поводу имеющихся у них симптомов легочных заболеваний. В странах с высокой распространенностью туберкулеза (с наличием ВИЧ-инфекции или без нее) дополнительное преимущество посева над прямой бактериоскопией не превышает 25% [*12*]. В странах с низкой распространенностью туберкулеза это преимущество более значительно. Благодаря методу посева число больных с бактериологическим подтверждением диагноза туберкулеза удваивается. Кроме того, дополнительным достоинством метода посева является возможность идентификации вида выделенных микобактерий, что невозможно при бактериоскопии.

Таким образом, с точки зрения бактериолога, можно выделить две главные категории больных. Одна из них — это наиболее опасные в эпидемиологическом плане больные, выделяющие большое количество микобактерий, присутствующих почти в каждой порции мокроты и легко выявляющихся при бактериоскопии ее мазков. Другая, менее опасная, группа больных, выделяющих небольшое количество микобактерий, обнаруживаемых преимущественно методом посева. Больные последней группы могут выделять микобактерии только время от времени (см. главу 11 «Какова дополнительная эффективность повторных исследований мокроты методами бактериоскопии и посева?»). Очевидно, что эти две категории больных будут значительно отличаться также по клиническим и эпидемиологическим показателям.

Содержание микобактерий в мокроте и клинический прогноз

Прогноз у больного туберкулезом легких, выделяющего небольшое количество микобактерий, обнаруживаемых только при посеве, обычно гораздо благоприятнее, чем прогноз у больного, в мокроте которого микобактерии обнаруживаются методом бактериоскопии мазка. Анализ исходов лечения впервые выявленных больных был проведен в районе юга Индии, где проводились регулярные эпидемиологические обследования населения [*13, 14*]. Излечение (отсутствие микобактерий в мокроте при исследовании методами бактериоскопии и посева) после 18 мес наблюдения наступило у половины всех больных, у которых при выявлении процесса микобактерии в мокроте обнаруживались только методом посева, но отсутствовали при исследовании мазков мокроты (2 образца). Спустя 3 года наблюдения излеченными признаны около $^2/_3$ таких больных. В то же время смерть наступила у $^1/_3$ больных, у которых возбудители выявлялись методом бактериоскопии мазков мокроты. Таким образом, даже при тяжелых условиях жизни в бедном сельском районе и без химиотерапии прогноз более благоприятен у больных, в мокроте которых микобактерии удается обнаружить только при посеве.

Более низкая смертность больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты может объясняться тем, что они были выявлены на раннем этапе заболевания. Нельзя исключить, что в последующем процесс у них будет прогрессировать, и они начнут выделять большое количество микобактерий, которые станут обнаруживаться и в мазках мокроты. Чтобы предотвратить подобную динамику, считалось важным выявлять больных на раннем этапе процесса, когда распространенность его минимальная, а из зоны поражения выделяется малое количество микобактерий, обнаружить которые удается только методом посева. Предполагалось также, что симптомы заболевания у таких пациентов могут отсутствовать, а сам процесс удается выявить только при массовых рентгенологических обследованиях. Удивительно, что данная гипотеза не выдержала испытания временем.

В бывшей Чехословакии было проведено тщательное и продолжительное обследование населения рентгенографическим и бактериологическим методами (см. главу 14 «Как развивается туберкулез легких и как он может быть выявлен на раннем этапе?»). Почти 95% населения одного из округов бывшей Чехословакии каждые 2–3 года проходило флюорографию органов грудной клетки с целью активного выявления случаев туберкулеза [*15*]. При каждом из таких периодических исследований выявлялось некоторое число новых больных с преимущественно ограниченными поражениями легких. Микобактерии туберкулеза в мокроте, собираемой в течение 3 последовательных дней, у таких больных если и обнаруживались, то исключительно методом посева. Немедленно начинавшееся лечение туберкулеза приводило к излечению таких пациентов. Согласно принятой гипотезе, подобная тактика позволяла предупредить развитие распространенных форм туберкулеза, сопровождающегося массивным бактериовыделением. Соответственно ожидалось, что будет снижаться частота бациллярного туберкулеза в целом. Однако активное выявление больных и их лечение дало весьма малый эффект, так как значи-

тельное число новых случаев туберкулеза обнаруживалось в промежутках между массовыми обследования населения. Причем эти выявленные по обращаемости больные страдали распространенными формами туберкулеза, а микобактерии в мокроте у них обнаруживались методом бактериоскопии мазков.

Это и другие исследования показали, что развитие новых случаев туберкулеза, сопровождающегося обильным бактериовыделением, совсем не обязательно проходит раннюю стадию, когда бактериовыделение с мокротой отсутствует (см. главу 14 «Как развивается туберкулез легких и как он может быть выявлен на раннем этапе?»). Прогноз туберкулеза у больных, у которых микобактерии туберкулеза определяются только методом посева, но отсутствуют в мазках мокроты, гораздо более благоприятный, чем это полагали ранее. В большинстве подобных случаев туберкулезные изменения излечиваются или остаются стабильными. Лишь в меньшинстве случаев процесс прогрессирует и микобактерии начинают обнаруживаться методом микроскопии. Соответственно, использование высокочувствительного метода посева мокроты способно лишь незначительно повлиять на эпидемиологическую ситуацию.

Содержание микобактерий в мокроте и контагиозность

Различия между двумя выделенными группами больных особенно важны с эпидемиологической точки зрения. Больные с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты представляют значительно меньшую опасность распространения инфекции, чем пациенты с положительными результатами этого исследования. Подобное различие не должно вызывать удивления, так как очевидны значительные различия в массивности бактериовыделения у этих двух категорий больных. Риск контакта с источником инфекции с положительным результатом бактериоскопии мазка мокроты возрастает в связи с тем, что кашель у таких больных бывает более частым и сильным [*16*]. Риск заболевания у семейных контактов с больными, в мокроте которых возбудители обнаруживаются только методом посева, во много раз ниже, чем у родственников, контактирующих с больным с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты. Непосредственный контакт с больными вне дома служит дополнительным фактором риска заболевания по сравнению с внутрисемейным, или «базисным» риском. Естественно, что внутрисемейный контакт значительно опаснее, чем внедомашний, особенно при скученности и проживании в условиях трущоб. Однако и в подобных ситуациях опасность внутрисемейного заражения при контакте с больным с отрицательным результатом бактериоскопии мазков, но с положительными результатами посева мокроты не превышает 10–20% от той опасности, которая существует при контакте с больными с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты [*17, 18*] (см. главу 15 «Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?»). Данное положение было подтверждено при исследовании, проведенном с применением метода фингерпринтов ДНК микобактерий (Сан-Франциско, США, 1991–1996 гг.). Было обнаружено, что всего

17% всех случаев заражения развились при контакте с больными ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазков, но с положительными результатами посевов мокроты [*19*].

Выявление больных, выделяющих малые количества микобактерий туберкулеза, представляется не первоочередной задачей программы борьбы с туберкулезом. Если идентификация таких случаев заболевания предусматривается программой, то это не должно становиться главным пунктом в стратегии выявления и соответственно в приоритетах диагностики. Все имеющиеся в настоящее время данные убеждают в том, что более 90% всех источников распространения туберкулеза в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией удается обнаружить вполне доступным методом бактериоскопии мазков мокроты.

Существуют и иные причины менее частого использования метода посева при диагностике туберкулеза. В странах со значительным его распространением приходится сталкиваться с ограниченностью финансовых и технических возможностей. Посевы мокроты для выявления микобактерии требуют специальных питательных сред (яичные или агаровые среды, т. е. среды Левенштейна — Йенсена и Миддлбрука соответственно) и оказываются в 5–10 раз дороже при расчете на один образец, чем исследование мазка мокроты. Приобрести необходимое для культуральных исследований оборудование и соответственно обучить персонал также значительно труднее и дороже. Даже в медицинских центрах, где имеются все возможности для посевов, их используют преимущественно для подтверждения диагноза туберкулеза при уже начатом лечении. Это связано с тем, что положительные результаты посева можно получить не ранее чем через 3 нед после инокуляции, а клиницист узнает о них не ранее чем через месяц. Естественно, врач не может ожидать результаты посева и назначает лечение на основании рентгенологических данных, являющихся непременным компонентом диагностического алгоритма. Именно данные рентгенографии автоматически приобретают более важное значение, чем результаты посева (см. главу 13 «Каковы относительные преимущества рентгенологического исследования органов грудной клетки и исследования мокроты (методами бактериоскопии мазков и посевом) в выявлении новых случаев заболевания среди амбулаторных больных с длительно существующими симптомами поражения органов грудной клетки?»). Использование современных жидких сред и более чувствительных индикаторных систем позволяет сократить продолжительность культурального исследования до 1–2 нед. Однако подобные системы весьма дороги и требуют высокой квалификации работников. Кроме того, диагностика, основанная на стандартном алгоритме исследований, в целом предпочтительнее, как в отношении сроков начала лечения, так и затрат, по сравнению с использованием указанных систем для проведения посевов.

Все приведенные выше обстоятельства показывают, что культуральный метод диагностики туберкулеза приобретает более важное значение в условиях снижения распространенности этого заболевания. Даже запоздалое получение результатов посева приобретает решающее значение, когда начинают превалировать труднодиагностируемые случаи заболевания, не вызывающие

у клинициста подозрения в отношении туберкулеза. Это случаи не столь тяжелых процессов, редко сопровождающихся выделением значительного количества микобактерий, которые можно обнаружить в мазках мокроты. В подобных ситуациях более частыми становятся заболевания, вызванные менее патогенными нетуберкулезными микобактериями, которые требуют дифференциации от других видов КУМ. Наконец, снижение распространенности туберкулеза обычно сопровождает улучшение экономики, что делает более вероятным обеспечение современным оборудованием и оптимальное использование культурального метода исследования.

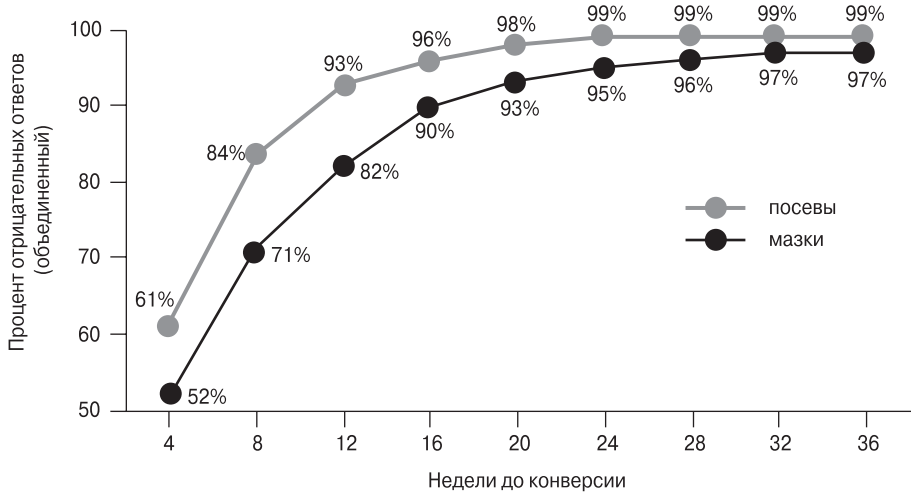
До тех пор пока туберкулез будет широко распространенным заболеванием, культуральный метод исследования останется второстепенным, а основная роль в его диагностике будет принадлежит бактериоскопии мазков и методам клинико-рентгенологического обследования больных. Посевы должны проводиться при диагностике внелегочного туберкулеза, если имеется возможность получения диагностического материала (например, при туберкулезе периферических лимфатических узлов). Проведение посевов особенно показано у ВИЧ-инфицированных пациентов, так как это позволяет существенно сократить число ошибок при диагностике и лечении патологии у них. Посевы также необходимы для определения спектра лекарственной чувствительности возбудителя и контроля за развитием устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Роль культурального исследования при классификации случаев туберкулеза

Культуральное исследование для выявления микобактерий имеет значение при подтверждении диагноза туберкулеза. Однако в условиях реализации противотуберкулезных мероприятий бактериоскопия мазков мокроты играет более важную роль. Продолжительное обзорное исследование на юге Индии [*15*], предусматривавшее дифференцированный анализ факторов выживания, учитывало также и результаты бактериологических исследований. Посевы и микроскопическое исследование мазков мокроты проводились у всех пациентов, у которых при массовом рентгенологическом скрининге был заподозрен активный туберкулез легких. За этими же больными устанавливалось наблюдение для уточнения динамики процесса в отсутствие противотуберкулезной химиотерапии. Порогом для причисления больного к бактериовыделителям служило обнаружение в одном мазке мокроты трех и более КУМ. Отрицательные результаты посева на микобактерии туберкулеза получены всего у 10% больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты. В противоположность этому отрицательные результаты посева имели место у двух из каждых трех больных, выявленных при рентгенографии. У них также не было обнаружено других признаков прогрессирования процесса. Последующие исследования [*20*] подтвердили надежность того факта, что результаты бактериоскопии мазков мокроты являются «полномочными представителями» метода посева при классификации случаев туберкулеза. Действительно, всего

Рис. 2

Конверсия по данным бактериоскопии и посевов мокроты у больных туберкулезом легких с первоначально положительными результатами бактериоскопии мазка мокроты [a]



[a] Источник: пункт *21* в списке литературы.

в 3–6% случаев у больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты не был получен рост микобактерий на питательных средах. Многие из этих больных с ложноположительными результатами бактериоскопии мазков уже получали противотуберкулезные препараты, а повторные осмотры мазков часто могли подтвердить, что в данных случаях обнаруживались уже нежизнеспособные КУМ.

Термины: мокрота с положительным результатом бактериоскопии и случай туберкулеза легких с отрицательным результатом бактериоскопии мазков мокроты подразумевают ограниченную чувствительность метода бактериоскопии мокроты. В то же время они подчеркивают первостепенную важность случаев заболевания с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты при контроле за характером заболевания.

Культуральное исследование может быть более информативным при подтверждении излечения, неэффективности лечения или рецидива процесса. Ряд исследований, например Ол-Моумэри (Al-Moamary) и соавт. [*21*], доказали замедленную конверсию данных бактериоскопии, когда отрицательные результаты исследования мазков отмечались уже после того, как абациллирование достигалось по методу посева (рис. 2).

Видимые, но нерастущие микобактерии продолжают обнаруживаться в мазках мокроты даже спустя 5 мес после начала лечения и более. Повторные курсы химиотерапии, по наблюдению Райде (Rieder) [*22*], потребовались только в 2 из 8 случаев, когда бактериовыделение, по данным бактериоскопии, сохранялось через 5 мес лечения. Посевы позволяют провести более точную оценку в подоб-

ных случаях, но они утрачивают практическое значение в большинстве иных ситуаций, например, для целей программы. Неэффективностью химиотерапии считается бактериовыделение, установленное методом посева через 5 мес лечения и позже. Лабораторные погрешности становятся одной из причин положительных ответов бактериоскопии при отрицательных результатах посева.

С другой стороны, без метода посева остались бы нераспознанными некоторые случаи неэффективного лечения, особенно если бактериоскопия мазков проводилась некачественно. Такие случаи нередко трактуются как «ранние рецидивы». Классификация случаев заболевания, основанная на данных бактериоскопии, недостаточно надежна в случаях неэффективной терапии и рецидивов. В сложных условиях при ограниченности возможностей и задержках в получении результатов посева диагностика излечения, рецидива и неэффективности терапии основывается преимущественно на бактериоскопии мазков мокроты, а посевы производятся по мере возможности.

Литература

1. Aber V.R. et al. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle*, 1980, 61:123–133.
2. Burman W.J. et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
3. Frieden T.R. et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
4. Levy H. et al. A re-evaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1989, 95:1193–1197.
5. Githui W. et al. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. *Tubercle and Lung Disease*, 1992, 73:203–209.
6. Canetti G. *The tubercle bacillus in the pulmonary lesion; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis*. New York, Springer, 1955.
7. Kim T.C. et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pre-treatment and positive smears posttreatment. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 129:264–268.
8. Rao K.P. et al. Some operational factors influencing the utility of culture examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:589–604.
9. Smith R.L. et al. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest*, 1994, 106:684–686.
10. Karstaedt A.S. et al. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:312–316.

11. Urbanczik R. Present position of microscopy and of culture in diagnostic mycobacteriology. *Zentralblatt fur Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Series A*, 1985, 260:81–87.
12. Mitchison D.A. Organisation of laboratory services for tuberculosis in developing countries. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1982, 57:142–149.
13. Narain R. et al. Problems in defining a "case" of pulmonary tuberculosis in prevalence surveys. *Bulletin of the World Health Organization*, 1968, 39:701–729.
14. National Tuberculosis Institute, Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:473–488.
15. Styblo K. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
16. Loudon R.G., Spohn S.K. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuber culosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:109–111.
17. Shaw J.B., Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 54:724–732.
18. Grzybowski S., Allen E.A. The challenge of tuberculosis in decline. *American Review of Respiratory Disease*, 1964, 90:707–720.
19. Behr M.A. et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
20. Chan W. et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.
21. Al-Moamary M.S. et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726–731.
22. Rieder H.L. Sputum smears conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:124–129.

10. Какова вероятность получения отрицательных результатов посева образца мокроты, в которой при микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии?

К. Томен (K. Toman)

В процессе изучения эффективности бактериологической службы в рамках программы борьбы с туберкулезом в условиях Сингапура [*1*] были проведены исследования 1162 больных с подозрением на впервые выявленный туберкулез легких по данным клинических и рентгенологических исследований.

От каждого больного брали два образца мокроты в течение двух дней подряд в присутствии квалифицированного медицинского работника. Все образцы исследовали независимо в двух лабораториях: в одной проводили бактериоскопию мазков, в другой — культуральное исследование мокроты (по одному мазку и одному посеву каждого образца). Результаты бактериоскопического исследования одного или обоих мазков были положительными у 500 из 1162 больных.

	Число больных, у которых обнаружены кислотоустойчивые микобактерии
В первом мазке	428
Дополнительно при исследовании второго мазка	72
Всего	500

Результаты культурального исследования двух образцов мокроты от этих больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты приведены в табл. 12. Как видно из приведенных в ней данных, у 17 из 500 пациентов, т. е. менее чем у 4%, положительные результаты бактериоскопии не подтверждались при повторном исследовании мокроты методом посева. Даже если предположить, что контаминированные порции мокроты не содержали микобактерий, то число неподтвержденных посевом данных бактериоскопии повысится максимум до 6%. Дополнительный анализ (в таблице не приведен) показал, что из 115 больных хотя бы только с одним из двух положительных

Таблица 12

Результаты культурального исследования двух последовательных образцов мокроты от 500 вновь выявленных больных с положительными результатами на кислотоустойчивые бактерии

	Число больных	%
Всего обследовано	500	100
Подтверждено положительными результатами первого посева	399	80
Подтверждено положительными результатами второго посева (дополнительного)	73	14
Контаминация в обоих случаях	11	2
Отрицательные результаты обоих посевов	17	4

результатов бактериоскопии мазков туберкулезные бактерии удалось выделить в 101 (почти в 90%) случае. На основании этих исследований авторы сделали вывод о том, что, если кислотоустойчивые бактерии обнаружены в мокроте больных при микроскопии двух образцов мокроты, результаты культурального исследования в большинстве случаев также будут положительными. Таким образом, подтверждение двух результатов бактериоскопии выделением культур возбудителей туберкулеза представляется ненужным. Это заключение особенно справедливо при обследовании популяции с высоким распространением туберкулеза, где больные обращаются за медицинской помощью только после появления кровохарканья или при длительном наличии симптомов поражения респираторной системы, например в связи с появлением кашля и обильной мокроты.

Отрицательные результаты посева мокроты, содержащей микобактерии туберкулеза, могут объясняться различными причинами. Если больной получает специфическую химиотерапию, возбудители могут утратить способность расти на искусственных питательных средах или полностью потерять жизнеспособность. Отрицательные результаты посева часто отмечаются у больных уже через 3 нед. после начала химиотерапии с использованием рифампицина. В мазках мокроты у таких больных продолжают обнаруживаться КУМ (так называемые видимые, но нерастущие микобактерии). Причиной гибели бактерий в образце мокроты у больных, не получающих химиотерапию, может быть воздействие солнечного света или повышенной температуры, слишком долгое хранение взятого образца, высыхание мокроты или ее контаминация. Причинами ложноотрицательных результатов культуральных исследований могут быть также чрезмерно интенсивная обработка образца обеззараживающими препаратами (для подавления роста контаминантов), перегревание при центрифугировании, неоптимальный состав питательных сред, недостаточно длительная инкубация

посевов. В некоторых редких случаях положительные результаты бактериоскопии объясняются присутствием нетуберкулезных микобактерий.

Вероятность выделения культуры микобактерий при исследовании мокроты от больного, когда двукратное бактериоскопическое исследование мазков дало отрицательные результаты, также заслуживает пристального внимания. Эта проблема рассмотрена в главе 9 «Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?».

Литература

1. Chan W. et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.

11. Какова дополнительная эффективность повторных исследований мокроты методами бактериоскопии и посева?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Исследования, проведенные в Национальном институте туберкулеза Индии [*1, 2*], имели целью установить, какую дополнительную информацию дают многократные (8-кратные) бактериоскопические и культуральные исследования мокроты у лиц с подозрением на туберкулез легких (см. главу 13 «Каковы относительные преимущества рентгенологического исследования органов грудной клетки и исследования мокроты (методами бактериоскопии мазков и посева) в выявлении новых случаев заболевания среди амбулаторных больных с длительно проявляющимися симптомами поражения органов грудной клетки?»).

Бактериоскопию мазков мокроты (окраска по Цилю — Нильсену) и посевы проводили у 194 больных, обследуемых по поводу изменений на рентгенограммах грудной клетки и наличия клинических симптомов, подозрительных на туберкулез легких. У каждого пациента собирали по 8 образцов мокроты в течение нескольких последовательных дней (по 4 образца получали в медицинском учреждении, а еще 4 — собирали сами больные дома в течение ночи и затем передавали специальному посыльному). Всего было исследовано 1 552 образца мокроты. Каждый образец исследовали по отдельности, причем лабораторный работник не имел сведений ни о больных, ни о результатах ранее проведенных исследований. Микобактерии туберкулеза были обнаружены в мокроте у 75 больных (табл. 13).

В табл. 14 показано в хронологическом порядке, как изучение первого образца мокроты и последующие дополнительные исследования позволяют диагностировать новые случаи туберкулеза. Приведенные в ней данные показывают, что положительные результаты (как методом бактериоскопии, так и посевом) чаще всего были получены уже при исследовании первого и второго образца мокроты. Верхняя половина таблицы показывает, что у 45 (85%) всех больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты бактериоскопическое исследование мокроты позволило обнаружить кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) уже при изучении первых двух образцов. Если учитывать только те образцы мокроты, из которых удалось выделить культуры туберкулезных микобактерий, окажется, что положительные результаты в 41 (89%) случае были отмечены при исследовании первых двух проб. Таким образом, повторные посевы

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

Таблица 13

Результаты параллельного бактериоскопического и культурального исследования 8 образцов мокроты (4 образцов, собранных в медицинском учреждении, и 4 — самими больными дома ранним утром, взятых у каждого из 194 больных)

Исследованные образцы		1552
Обследованные больные		194
Больные с отрицательными результатами (все мазки и посевы)		119
Больные с положительными результатами:		
не менее 1 мазка и 1 посева	46	
не менее 1 посева (все мазки отрицательные)	22	75
не менее 1 мазка (все посевы отрицательные)	7[a]	

[a] У двух больных в мазках обнаружено не более 3 КУМ.

повысили частоту положительных результатов с 63 до 84%. Соответственно оптимальное число посевов мокроты равно двум или максимум трем.

Другим важным итогом данного исследования (см. табл. 14) было то, что в результате исследования первых двух мазков мокроты было диагностировано практически столько же новых случаев (45), сколько и при первом посеве (43). На основании этих результатов можно сделать вывод, что у больных с затемнениями на рентгенограммах органов грудной клетки и жалобами на длительно сохраняющиеся симптомы, сходные с симптомами туберкулеза легких, исследование двух последовательных образцов мокроты (например, одного образца, собранного больным ночью дома, и второго, собранного в медицинском учреждении) так же эффективно, как и одно культуральное исследование. Это заключение совпадает с результатами других исследований, например, с итогами обследования новых больных, обращавшихся в Исследовательский центр по туберкулезу в Ченнаи (Индия) (в прошлом — Центр химиотерапии туберкулеза в Мадрасе) [*3*], а также с результатами бактериологических исследований у больных, обратившихся в медицинские учреждения Сингапура [*43*]. В последнем исследовании наблюдали 1 162 больных с рентгенологическими и клиническими признаками заболеваний, сходных с туберкулезом легких. Культуры возбудителей при посеве первого образца мокроты были выделены в 535 случаях, а при бактериоскопии двух последовательных мазков мокроты КУМ были обнаружены в 500 случаях (см. главу 10 «Какова вероятность получения отрицательных результатов посева образца мокроты, в которой при микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии?»).

Результаты всех перечисленных выше исследований подтвердили данные, полученные ранее Митчисоном (Mitchison) [*5*], что ...«исследование мазков мо-

Таблица 14

Результаты бактериоскопических (Б) и культуральных (К) исследований 8 образцов мокроты от 194 больных с затемнениями на рентгенограммах легких и длительно сохраняющимися симптомами, напоминающими туберкулез легких

Бактериологическая категория		Число случаев	Число выявленных случаев в серии исследований в соответствии с первым положительным результатом							
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Положительные результаты бактериоскопии	Б+ К+	46	34	7	1	1	–	–	1	2
			41(89%)							
	Б+ К–	7	2	2	–	–	–	1	1	1
	Всего	53	36	9	1	1	–	1	2	3
			45(85%)							
Положительные результаты посева	Б+ К+	46	34	7	1	1	–	–	1	2
	Б+ К–	22	9	7	1	1	1	1	2	–
	Всего	68	43	14	2	2	1	1	3	2

кроты, особенно нескольких образцов от одного больного, является почти таким же эффективным диагностическим методом, как и культуральное исследование в условиях больницы в развивающихся странах». Это заключение может быть справедливым и в других ситуациях — при высокой распространенности туберкулеза или при обследовании больных, у которых имеются подозрительные симптомы (например, длительный кашель, гнойная мокрота или кровохарканье), по поводу которых они обратились в медицинское учреждение [*6*].

Другой важный итог данного исследования — обнаружение того факта, что все 46 больных с положительными результатами бактериоскопического и культурального исследований выделяли микобактерии туберкулеза практически ежедневно (положительные результаты были получены при исследовании 347 из 368 образцов мокроты, т. е. в 94% случаев). В то же время при посеве мокроты от больных с отрицательными результатами бактериоскопии штаммы возбудителей были выделены только в 62 (35,2%) из 176 случаев. Таким образом, у больных последней группы микобактерии обнаруживались в мокроте только в один из трех дней; другими словами, выделить возбудитель туберкулеза удавалось только в одном из трех образцов (см. табл. 11 в главе 9 «Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?»). Эти результаты подтверждают мнение, что больные с положительными результатами культурального исследования и отрица-

тельными результатами бактериоскопии представляют гораздо меньшую эпидемиологическую опасность, чем те больные, у которых возбудители туберкулеза обнаруживаются в мазках мокроты (и при культуральном исследовании).

Аналогичное исследование было выполнено в том же институте в связи с изучением эпидемиологических особенностей туберкулеза в южном регионе Индии [*2*]. У каждого из 1 652 больных с патологическими изменениями на рентгенограммах исследовали образцы мокроты, собранной по методике, описанной в предыдущем опыте. Полученные результаты обоих исследований были вполне сопоставимыми. У больных с положительными результатами посева и бактериоскопии уже первые же мазки мокроты позволили обнаружить КУМ в 86,7% случаев. Изучение второго мазка дополнительно давало положительные результаты еще в 10% случаев. В то же время исследование первого мазка у больных с положительными результатами посева, но отрицательными ответами при бактериоскопии давало положительные ответы только в 32% случаев, а исследование второго мазка дополнительно показало бактериовыделение в 18% случаев. В этом же исследовании было показано, что у больных, выделяющих большое количество возбудителей, положительными были результаты практически всех исследований. В отличие от этого микобактерии туберкулеза в мокроте больных с положительными результатами только посева, но отрицательными результатами бактериоскопии мазка мокроты нередко отсутствовали (см. главу 9 «Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?»).

Исследования, проведенные в странах к югу от Сахары, где значительное распространение получила ВИЧ-инфекция, также подтвердили, что исследование двух мазков мокроты может служить базисом для оценки природы хронического кашля. Рутинные результаты прямой бактериоскопии мазков мокроты для выявления КУМ были получены в Объединенной Республике Танзании при обследовании 61 580 лиц с подозрением на туберкулез [*7*]. Положительные результаты при бактериоскопии мазков были получены в 18,9% случаев. Среди пациентов, прошедших полный комплекс исследований, включавший бактериоскопию трех последовательно взятых образцов мокроты, частота положительных ответов достигала 83,4% уже при изучении первой порции мокроты. Исследование второй порции мокроты дополнительно выявляло еще 12,2%, третьей — 4,4%. В Малави аналогичное исследование было проведено в отношении 280 пациентов, обратившихся с жалобами на хронический кашель, похудание и на отсутствие эффекта от лечения антибиотиками [*8*]. Микобактерии в мазках мокроты были обнаружены у 71 из них. Диагноз туберкулеза у больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты в 83% случаев был подтвержден уже после первой бактериоскопии, в 13% случаев — после второй и в 4% — после третьей.

Результаты двукратного и троекратного исследований мазков мокроты сопоставлялись в одном из округов Малави [*9*]. При том и другом методе исследований положительные результаты бактериоскопии мазков мокроты отмечены у 16% пациентов, обратившихся с симптомами, подозрительными на туберкулез. Симптоматика заболевания оказалась одинаковой у больных, микобактерии туберкулеза у которых были выявлены при бактериоскопии в двух и трех

последовательно собранных образцах мокроты. Стратегия изучения двух и трех образцов мокроты была применена в сельских районах Африки со значительной распространенностью ВИЧ-инфекции [*10*]. Результаты этого исследования были сопоставлены с данными люминесцентной микроскопии, подтвержденной положительными ответами при окраске по Цилю — Нильсену. Оказалось, что в 97% случаев положительные результаты были получены уже при исследовании двух первых образцов.

Проведение трех бактериоскопических исследований более предпочтительно. Подавляющее большинство больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты выделяют микобактерии, обнаруживаемые в двух или трех последовательно полученных порциях мокроты. В отличие от этого однократный положительный ответ бактериоскопии нередко бывает результатом технической ошибки (см. главу 6 «Каковы основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты?»). Ложноположительные результаты посева мокроты наблюдаются в 1–4% случаев, даже в оснащенных, хорошо работающих бактериологических лабораториях [*11, 12*]. Это подтверждает правильность алгоритма диагностики туберкулеза легких, рекомендованный ВОЗ. В нем подчеркивается необходимость дальнейших обследований пациентов при получении единственного положительного результата бактериоскопии мазка мокроты. Кроме того, троекратное исследование последовательно собранных образцов мокроты не причиняет пациентам больше неудобств, чем двукратное, если сбор мокроты проводился правильно и не менее двух суток (лечебное учреждение — ранняя утренняя порция — лечебное учреждение). Однако в районах с ограниченными человеческими и финансовыми ресурсами вполне эффективно можно применять бактериоскопию двух последовательно собранных образцов мокроты.

Литература

1. Nagpaul D.R., Naganathan N., Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. P*roceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, November 1974.* Delhi, Tuberculosis Association of India, 1975.
2. Nair S.A. et al. Precision of estimates of prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in general population. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1976, 23:152–159.
3. Andrews R.H., Radakrishna S. A comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1959, 40:155–162.
4. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.
5. Mitchison D.A. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1969, 41:139–147.
6. Nagpaul D.R., Vishwanath M.K., Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of out patients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of spe-

cialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.

7. Ipuge Y.A., Rieder H.L., Enarson D.A. The yield of acid-fast bacilli from serial smears in routine microscopy laboratories in rural Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:258–261.
8. Harries A.D. et al. Sputum smears for diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:834-835.
9. Harries A.D. et al. Screening tuberculosis suspects using two sputum smears. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:36–40.
10. Crampin A.C. et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001; 5:994–999.
11. Frieden T.R. et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
12. Gascoyne-Binzi D.M. et al. Rapid identification of laboratory contamination with *Mycobacterium tuberculosis* using variable number tandem repeat analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39:69–74.

12. Насколько достоверны результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки?[1]

Р. Коппака (R. Koppaka)[2], Н. Бок (N. Bock)[3]

Внедрение рентгенологического исследования в качестве диагностического метода было важной вехой в изучении туберкулезной инфекции у человека и совершенствовании ее диагностики. Поэтому неудивительно, что энтузиазм, с которым была встречена и применена рентгенография, нередко способствовал переоценке значимости этого метода. До настоящего времени широко распространено представление о том, что туберкулез легких можно диагностировать только на основании одних лишь рентгенограмм. Однако практический опыт и результаты многих специальных исследований показали, что не существует рентгенологической картины, абсолютно типичной для туберкулеза. При многих заболеваниях легких наблюдаются рентгенологические изменения, которые могут быть неотличимы от картины легочного туберкулеза. Кроме того, поражения при туберкулезе легких могут проявляться самыми разнообразными рентгенологическими изменениями [*1*].

Несомненно, что результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки могут иметь очень большое значение в определении локализации патологических изменений. Однако для подтверждения туберкулезной этиологии выявленных изменений необходимы дополнительные исследования, а окончательная диагностика возможна только на основании результатов бактериологического исследования мокроты.

Ошибка исследователя

Многие широко распространенные клинические и лабораторные тесты, считающиеся точными и объективными, фактически в той или иной степени субъективны и могут быть ошибочно истолкованы исследователем. Примерами подобных тестов являются определение артериального давления, ЭКГ, неавтоматизированный подсчет клеток крови, эндоскопия, визуальные колориметрические тесты,

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центра по профилактике болезней и борьбе с ними, Атланта (США).

[3] Специалист по здравоохранению Сектора исследований и оценки Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППВ и ТБ, Центра по профилактике болезней и борьбе с ними, Атланта (США).

а также рентгенография грудной клетки. Ценность результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки в значительной мере зависит от умения человека, производящего это исследование, выявлять патологические очаги затемнения и правильно их интерпретировать. Речь идет не только о том, что рентгенолог не должен пропускать имеющиеся очаги, но и о том, что специалист не должен допускать гипердиагностики. Качество интерпретации рентгенограмм существенно зависит от индивидуальных особенностей специалиста; разные рентгенологи могут по-разному «прочитать» одну и ту же рентгенограмму (это так называемая вариабельность результатов, полученных разными специалистами). Однако может случиться и так, что один и тот же специалист по-разному описывает одну и ту же рентгенограмму (индивидуальная вариабельность).

Масштабы ошибок исследователя при трактовке рентгенограмм были изучены несколько десятилетий назад, когда во многих промышленно развитых странах было начато осуществление программ борьбы с туберкулезом. Значительная часть ранних исследований, выполненных Йерушалми (Yerushalmy) — специалистом по биологической статистике, — была направлена на изучение эффективности различных рентгенологических и флюорографических методов и оборудования.

Гипер– и гиподиагностика

Одно из предпринятых исследований проведено с целью установить влияние размеров рентгенограммы грудной клетки на результаты ее расшифровки. При этом исходили из предпосылки, что эти вариации играют гораздо меньшую роль, чем индивидуальные факторы рентгенолога [*2*]. Каждый из пяти участвовавших в исследовании специалистов не замечал (или просматривал) изменения на рентгенограммах примерно в 25% случаев (табл. 15). Когда спустя 3 месяца те же самые рентгенограммы повторно рассматривались теми же специалистами, то в 20% всех случаев они изменили свое первоначальное заключение относительно обнаруженных изменений (индивидуальная вариабельность результатов).

Дополнительные исследования подтвердили, что в 26–43% случаев может иметь место гиподиагностика [*3, 7, 8*]. Например, в Дании группа из трех опытных специалистов провела независимую оценку 5 000 неотобранных флюорограмм (см. табл. 15). Было установлено, что в среднем гиподиагностика имела место в 32% случаев, а гипердиагностика — в 2%. Эти наблюдения были затем подтверждены в Великобритании [*10*].

Большое исследование, проведенное в США, имело целью установить целесообразность периодических массовых флюорографий [*4, 6*]. Обследовано 15 000 студентов первого курса университета (см. табл. 15). Расшифровку флюорограмм выполняли 50 специалистов (25 рентгенологов и 25 пульмонологов). Каждый участник исследования оценивал 3 000 флюорограмм, отобранных методом случайной выборки — таким образом, каждая флюорограмма была независимо «прочитана» 10 раз. Каждого студента, флюорограмма которого была расценена как положительная хотя бы одним специалистом, обследовали до-

Таблица 15

Ошибка исследователя: гиподиагностика и гипердиагностика при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (в основном результаты исследования, взятые наугад)

Исследование (ссылка)	Гиподиагностика (%)	Гипердиагностика (%)
1. 5 рентгенологов-экспертов *[2]*	25	–
2. Рентгенологи с различным опытом работы *[3]*	27	1,7
3. Массовая рентгенография *[4]*	32	1,7
4. Массовая рентгенография, туберкулезный индекс Дании *[5]*	32	1,6
5. Массовое обследование 15 000 студентов, 10-кратное прочтение каждого снимка *[6]*		
а) все 50 рентгенологов	39	1,2
б) 5 отобранных «лучших» специалистов из групп рентгенологов и пульмонологов		
Группа А	21	0,5
Группа Б	26	0,3

полнительно (культуральное исследование мокроты, туберкулиновые тесты и томография) и в дальнейшем наблюдали в течение всего времени учебы в университете. В конечном итоге небольшая группа экспертов, которые располагали всей необходимой информацией, оценила 249 флюорограмм как «несомненно положительные». Вариабельность результатов, полученных разными специалистами, была весьма значительной. При анализе результатов работы всех 50 специалистов было установлено, что гиподиагностика имела место в 39% случаев (249 «определенно положительных» флюорограмм). В противоположность этому гипердиагностика отмечена в 1,2% случаев (156 флюорограмм). Если принимать во внимание заключения только 10 «лучших» специалистов (5 рентгенологов и 5 пульмонологов), то частота гипо- и гипердиагностики будет значительно ниже, но все-таки еще достаточно высокой (см. табл. 15).

Таблица 16

Ошибка исследователя: гиподиагностика и гипердиагностика при интерпретации флюорограмм грудной клетки[а,б]

Опыт работы		Число специалистов	Гиподиагностика %	Гипердиагностика %
а)	1–4 года[в]	37	28,0	18,0
	5–9 лет	37	19,2	19,0
	>10 лет или	88	17,6	17,0
б)	1–5000 снимков в год	43	22,4	17,5
	5 000–20 000 снимков в год	48	24,0	18,0
	>20 000 снимков в год	41	15,2	15,5
	В среднем у всех экспертов		21,8	19,5

[а] Снимки выполнены зеркальной камерой на пленке 70 мм.
[б] Источник: пункт *11* в списке литературы.
[в] Не учитывались ответы специалистов, работавших по чтению флюорограмм менее 1 года или просмотревших менее 1000 таких снимков ежегодно.

Влияние опыта специалиста на результаты интерпретации рентгенологических данных

Исследование гипо- и гипердиагностики туберкулеза было проведено сотрудниками Научно-исследовательского института туберкулеза Токио. Анализ результатов интерпретации флюорограмм выполняли 192 врача, участвовавшие в Японской национальной программе выявления больных туберкулезом [*11*]. Особое внимание при этом уделяли корреляции результатов и опыта «чтения» рентгенологических данных (табл. 16).

Для независимой оценки были использованы флюорограммы 50 человек, состояние здоровья которых было хорошо известно организаторам исследования: 25 больных с подтвержденным диагнозом туберкулеза или других заболеваний легких, 5 человек с излеченным туберкулезом и 20 человек без какой-либо рентгенологической патологии. Специалисты, принимавшие участие в исследовании, имели опыт работы от менее 1 года до 10 лет и более и ежегодно смотрели от 1 000 до 20 000 снимков (см. табл. 16). Они должны были ответить только на один вопрос — нужно ли проводить дополнительное обследование этих людей. Если специалист не считал необходимым дополнительное обследование больного с патологией легких, то такую ситуацию расценивали как случай гиподиагностики. Заключение о необходимости дополнительного обследования человека без какой-либо рентгенологической патологии расценивали как случай гипердиагностики.

Частота гиподиагностики составила в среднем 21,8%, а гипердиагностики — 19,5%. Однако частота гиподиагностики у специалистов с опытом работы более 10 лет или у ежегодно «читающих» более 20 000 флюорограмм была ниже на 6–8% по сравнению с менее опытными врачами. Не было ни одного специалиста, который не сделал бы как минимум двух ошибок. Исследователи пришли к выводу, что в Японии при осуществлении массовой флюорографии не диагностируется каждый пятый случай активного туберкулеза легких.

Расхождения результатов интерпретации повторных рентгенограмм грудной клетки

Расхождения результатов «чтения» флюорограмм разными специалистами были отмечены не только при использовании этого метода для выявления больных и диагностики туберкулеза, но и при интерпретации результатов серийных рентгенограмм в процессе наблюдения за одними и теми же больными. Например, в одном из исследований [*6*] каждого больного обследовали двукратно с различными интервалами (всего было изучено 9 тыс. пар снимков размерами 35,6 см · 43,0 см). Специалистам был задан вопрос о динамике выявленных изменений (наблюдается ли у больного улучшение, ухудшение или отсутствуют какие-либо изменения?). Результаты этого исследования представлены в табл. 17. Независимо от того, кто производил учет результатов (2 группы, состоявшие из 3 рентгенологов или 3 пульмонологов, или только 2 эксперта), были получены сходные данные. Расхождения результатов были отмечены в 27–30% случаев. Кроме того, отдельные специалисты в 19–24% случаях иначе оценивали свои же собственные описания рентгенограмм.

Таблица 17

Расхождение результатов интерпретации рентгенограмм грудной клетки у 900 пациентов[a]

	Исследователи	Вариабельность результатов, полученных разными специалистами,%	Вариабельность результатов, полученных одним и тем же специалистом,%
а)	2 группы экспертов (3 рентгенолога и 3 пульмонолога)		
	Группа А	29	19
	Группа Б	27	24
б)	2 эксперта (исследующие один и тот же материал)	30	21

[a] Источник: пункт *6* в списке литературы.

Исследование Международного Союза борьбы с туберкулезом (IUAT) рентгенологической классификации изменений на снимках грудной клетки

Международный союз борьбы с туберкулезом (IUAT) организовал одно из наиболее важных широкомасштабных сравнительных исследований по расшифровке и интерпретации рентгенограмм грудной клетки. Основной целью этого исследования была разработка унифицированной номенклатуры и единой системы интерпретации рентгенологических данных, которые могли бы стать основой для создания международной классификации рентгенологических изменений в легких [*12, 13*].

Из нескольких сотен тысяч снимков, сделанных во время массовых рентгенологических обследований взрослого населения Норвегии, были отобраны 1 100. В этот набор вошли 200 снимков от больных с заразными формами туберкулеза легких, 400 снимков от больных с ранее перенесенным активным туберкулезом, 100 снимков от больных с минимальными изменениями, не требующими дополнительных консультаций или обследований, 300 снимков от людей без патологических изменений в легких и 100 снимков от пациентов с различными поражениями легких нетуберкулезной этиологии. Эти снимки были сгруппированы в 7 роликов, и с каждого ролика было сделано по 10 копий.

Учет результатов выполняли 90 врачей (рентгенологи и пульмонологи), имевших достаточные навыки этой работы. Восемьдесят экспертов работали в 9 странах (Чехословакия, Дания, Финляндия, Франция, Норвегия, Швеция, Великобритания, США и Югославия)[1], где массовые флюорографические исследования выполнялись уже в течение многих лет. Десять экспертов были отобраны из числа специалистов, принимавших участие в различных национальных и международных проектах, осуществляемых ВОЗ.

Исследование было запланировано таким образом [*13*], чтобы в первую очередь определить частоту совпадения или расхождения результатов между отдельными специалистами, а не устанавливать величину «ошибки исследователя» типа гипо- или гипердиагностики [*14*]. Каждый специалист должен был самостоятельно ответить на ряд вопросов, подготовленных заранее. Большинство вопросов предусматривали только два варианта ответа — «да» или «нет». Например: «Имеются ли на снимке легких патологические изменения?»; «Имеется ли в данном случае каверна?»; «Должен ли клиницист уделить данному больному внимание?»

Оценка полученных данных была проведена с помощью специальной статистической методики [*15*], при которой для каждого вопроса была получена серия величин. На основании этих величин были построены кривые, которые характеризовали уровень расхождения между различными специалистами при ответе на данный вопрос (рис. 3). Преимуществом этого метода является то, что построенная таким образом кривая могла быть представлена одним рисунком — индексом. Этот индекс мог принимать любые значения в интервале от 0 до 100, отражая степень несогласия (индекс 0 означал отсутствие расхождений, а значение 100 указывало на полное расхождение). Наибольшее приближение

[1] Названия стран даны в соответствии с принятыми на момент исследования.

кривой к пункту 0 по обеим осям отражало минимальную частоту расхождений. Отклонение кривой или же ее удаление от одной из осей указывало на возрастающую частоту расхождений в оценках. Как показал этот метод, частота расхождений в ответах на первый из поставленных вопросов была заметно меньше, чем в ответах на третий вопрос.

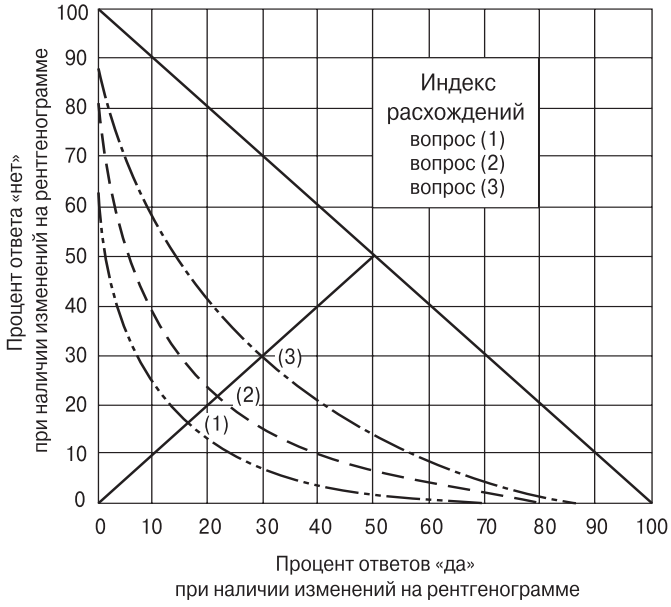
Рис. 3

Расхождение между специалистами по классификации рентгенограмм[a] (исследование IUAT).

Индекс расхождений по трем вопросам:

1. Имеется ли какая-либо патология органов дыхания?
2. Имеется ли какая-либо патология в лимфатических узлах?
3. Имеются ли какие-либо обызвествления в лимфатических узлах?

Индекс рассчитывался как суммарный процентный показатель расхождений в ответах, эквивалентный соответствующей точке на кривой, т. е. там, где кривая пересекает косую линию, исходящую из угла с точкой 0.



[a] Источник: пункт *14* в списке литературы.

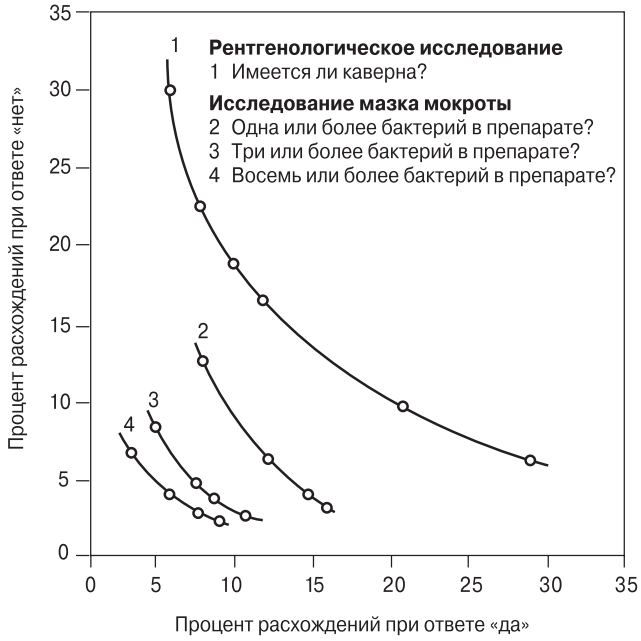
Сравнение степени расхождения в интерпретации рентгенограмм грудной клетки и бактериоскопии мазков мокроты

Подобное исследование было проведено IUAT для оценки степени расхождения между бактериологами, исследовавшими мазки мокроты на содержание КУМ (Дж. Найбой (J. Nyboe), неопубликованные данные, 1971 г.). Серия из 250 образцов мокроты была исследована независимо в 10 лабораториях опытными

специалистами-лаборантами. На рис. 4 показаны кривые расхождения трех критериев положительных результатов. Степень расхождения была наименьшей (индекс 10), когда критерий положительного результата был по меньшей мере 8 КУМ; он был немного выше (индекс 12), если, как минимум, требовалось 3 КУМ. Степень расхождения была наивысшей (индекс 18), когда критерием положительного результата была 1 КУМ. Тем не менее даже самая высокая степень расхождения между специалистами-лаборантами была значительно меньше, чем самая низкая степень между специалистами-рентгенологами.

Рис. 4

Примеры кривых расхождений при рентгенологических и бактериологических исследованиях



Кривая 1 на рис. 4 иллюстрирует самый низкий уровень расхождения (индекс 28), отмеченный при ответе на вопрос «Имеется ли каверна?». Гораздо более низкие показатели расхождений имеют место при ответе на вопрос «Имеются ли в мазке мокроты КУМ?», даже при лимите, равном одной кислото устойчивой бактерии. Исследователи пришли к заключению о значительно большей согласованности среди специалистов в трактовке результатов бактериоскопии мазков мокроты вне зависимости от принятых при этом критериев, чем среди рентгенологов (см. главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?»).

Уровни расхождения при интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки и выводы

В табл. 18 приведено несколько индексов расхождения, полученных при анализе ответов на некоторые другие вопросы. Выбор вопросов определялся их значением для правильной классификации рентгенологических данных. В таблицу включены вопросы, по которым были отмечены максимальные и минимальные несовпадения результатов.

Совершенно неожиданной была высокая степень несовпадения результатов при ответе на вопрос о наличии патологических изменений в легких. Также вызывает удивление частое расхождение ответов на вопрос о наличии в легких кальцинатов. Особенно удручающим был значительный разброс ответов на вопрос о наличии патологических изменений в лимфатических узлах, включая их обызвествление (одна из наиболее частых рентгенологических находок). Наибольшее совпадение (или наименьшее расхождение оценок) отмечено при ответах на вопрос о наличии каверн в легких. Эту информацию следует рассматривать в контексте необходимости проведения тех или иных медицинских мероприятий. Например, у 5% бактериовыделителей патологические изменения на рентгенограммах органов грудной клетки вообще не были обнаружены. У 17% — рентгенологи заподозрили наличие каких-то патологических изменений нетуберкулезной природы, а у 24% — специалисты не сочли необходимым проводить какие-либо медицинские мероприятия в отношении туберкулезного процесса. Если бы лечение назначали лишь тем больным, у которых не менее 50% специалистов обнаружили каверны, специфическую терапию получала бы только треть бактериовыделителей. С другой стороны, среди тех пациентов, у которых более 50% рентгенологов и пульмонологов обнаружили патологические изменения и высказали мнение о необходимости проведения лечения, было в 4 или 5 раз больше пациентов без бактериовыделения по дан-

Таблица 18

Международное исследование IUAT, проведенное по рентгенологической классификации: индексы расхождения по разным вопросам[a]

Вопрос	Индекс расхождения
Есть ли патологические изменения в лимфатических узлах?	60
Есть ли в легких изменения, возможно, туберкулезной природы?	45
Есть ли кальцинаты в легких?	42
Есть ли необызвествленные очаги, возможно, туберкулезной природы?	37
Есть ли изменения на рентгенограмме?	34
Нужно ли проводить какие-либо медицинские мероприятия?	31
Есть ли каверна?	28

[a] Источник: пункт *14* в списке литературы.

ным бактериоскопии мазков мокроты. Такая же частота расхождений наблюдается в больницах, где диагноз туберкулеза обосновывают только рентгенологическими данными [*16*].

Сопутствующая патология, прежде всего ВИЧ-инфекция, существенно изменяет рентгенологические проявления туберкулеза легких и затрудняет его диагностику. Описанные выше вариации в трактовке рентгенограмм грудной клетки выражаются как значительными расхождениями между отдельными специалистами, так и несовпадениями при повторном изучении снимков теми же рентгенологами. Это положение было документировано самыми опытными экспертами в области рентгенологии и пульмонологии еще за много десятилетий до распространения ВИЧ-инфекции. Клинические исследования, проведенные в период бурного нарастания частоты сочетания туберкулеза и СПИДа, убедительно доказали атипичность рентгенологической картины туберкулеза у больных с данной сочетанной патологией. Характерными изменениями при ней являются увеличение прикорневых и медиастинальных лимфатических узлов, поражение средних и нижних отделов легких, а также отсутствие типичных для туберкулеза инфильтратов с распадом [*17*]. Изменения на рентгенограммах у таких больных могут быть минимальными или вообще не определяться [*18*].

Две гипотетические стратегии по диагностике туберкулеза у больных с сочетанной патологией были исследованы в Малави, где ВИЧ-инфекция была обнаружена у 75% всех больных туберкулезом [*19*]. Согласно одной из стратегий у 402 взрослых больных первым диагностическим мероприятием была рентгенография грудной клетки. Исследование мазков мокроты проводили в последующем, и только у больных с изменениями на рентгенограммах, подозрительными на туберкулез. Рентгенологическая картина у 172 больных, обследованных по этой стратегии, была расценена как нетуберкулезная. Между тем микобактерии туберкулеза методом бактериоскопии мазков мокроты были затем обнаружены у 13 (8%) из них, а всеми методами — бактериоскопией и/или посевом — у 53 (31%). Все эти больные могли бы быть пропущены при использовании данной стратегии скрининга туберкулеза. В то же время бактериовыделение с мокротой как при бактериоскопии, так и при посеве отсутствовало у 27% из 230 больных, которым назначалась противотуберкулезная химиотерапия по поводу рентгенологически заподозренного туберкулеза легких.

Вторая стратегия предусматривала первоочередное исследование мазков мокроты. Рентгенография легких проводилась в последующем, и только больным с отрицательными результатами бактериоскопии. Снимки грудной клетки, произведенные у 291 пациента, в 159 (55%) не выявили характерных для туберкулеза изменений, что стало основанием для исключения этого диагноза. Однако микобактерии туберкулеза затем были обнаружены при посевах мокроты у 40 (25%) этих больных. Таким образом, вторая из примененных стратегий диагностики привела бы к уменьшению числа пациентов, но ни один больной с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты не был бы пропущен. Однако рентгенография грудной клетки оказалась недостаточно чувствительной и в качестве второго шага при диагностике туберкулеза у больных с отрицательными результатами бактериоскопии. Это ил-

люстрировал тот факт, что у 47% из 132 больных с заподозренным на основании рентгенографии туберкулезом микобактерии не были обнаружены в последующем ни при бактериоскопии, ни при посеве.

Таким образом, суммарный опыт многих десятилетий сбора и детального анализа показал, что рентгенография грудной клетки не является достаточно надежным методом диагностики туберкулеза и наблюдения за его течением как у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией, так и без нее.

Литература

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
2. Birkelo C.C., Chamberlain W.E., Phelps P.S. Tuberculosis case finding: a companion of the effectiveness of various roentgenographic and photofluorographic methods. *Journal of the American Medical Association*, 1947, 133:359–366.
3. Garland L.H. On the reliability of roentgen survey procedures. *American Journal of Roentegenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1950, 64:32–41.
4. Yerushalmy J. et al. The role of dual reading in mass radiography. *American Review of Tuberculosis*, 1950, 61:443–464.
5. Groth-Petersen E., Lovgreen A., Thillemann J. On the reliability of the reading of photofluorograms and the value of dual reading. *Acta Tuberculosis Scandinavica*, 1952, 26:13–37.
6. Garland LH. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. *American Journal of Roentegenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1959, 82:25–38.
7. Garland L.H. Conditions to be differentiated in the roentgen diagnosis of pulmonary tuber culosis. *Annals of Internal Medicine*, 1948, 29:878–888.
8. Newell R.R, Chamberlain WE, Rigler L. Descriptive classification of pulmonary shadows: a revelation of unreliability in the roentenographic diagnosis of tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1954, 69:566–584.
9. Groth-Petersen A., Moller V. Observer error in the interpretation of photofluorograms and the value of dual reading in the Danish mass campaign. *Acta Tuberculosis Scandin avica*, 1955, 30:209–230.
10. Cochrane A.L., Garland L.H. Observer error in the interpretation of chest films: an inter national investigation. *Lancet*, 1952, 2:505–509.
11. Nakamura K. et al. Studies on the diagnostic value of 70 mm radiophotograms by mirror camera and the reading ability of physicians. *Kekkaku*, 1970, 45:121–128.
12. Springett V.H. Results of the study on x-ray readings of the Ad Hoc Committee for the study of classification and terminology in tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1968, 41:107–109.
13. Springett V.H. Results of the international study on x-ray classification. Conclusions. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:125–129.
14. Waaler H.T. Descriptions of the study material and organization of the study. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis, 1968, 41:110–114.

15. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:115–124.
16. WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report. Geneva, *World Health Organization*, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
17. Pitchenik A.E., Rubinson H.A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 131:393–396.
18. Greenberg S.D. et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
19. Harries A.D. et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*, 1997, 91:416–419.
20. Enarson D.A. et al. Management of tuberculosis: a guide for low-income countries, 5th ed. Paris, *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2000.

13. Каковы относительные преимущества рентгенологического исследования органов грудной клетки и исследования мокроты (методами бактериоскопии мазков и посева) в выявлении новых случаев заболевания среди амбулаторных больных с длительно существующими симптомами поражения органов грудной клетки?[1]

Э. Харрис (A. Harries)[2]

Этот вопрос в числе нескольких других был изучен в большом социально-эпидемиологическом исследовании, проведенном на амбулаторных больных Национальным институтом туберкулеза, Бангалор, Индия [*1, 2*]. Рентгенологические и бактериологические исследования были выполнены у 2 229 вновь выявленных амбулаторных больных, отобранных методом случайной выборки, с симптомами поражения легких (кашель продолжительностью более 2 нед, боли в груди и лихорадка в течение 4 нед и более или кровохарканье). Образцы мокроты собирали от каждого больного в медицинском учреждении и исследовали методами прямой бактериоскопии и посева. Мазки, окрашенные по Цилю — Нильсену, исследовали во время пребывания больного в медицинском учреждении. Для культуральных исследований использовали две пробирки со средой Левенштейна — Йенсена. Все выделенные культуры исследовали *in vitro* для идентификации и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Бактериологические исследования выполняли опытные лабораторные работники в научных лабораториях Национального института туберкулеза.

Материалы, приведенные в табл. 19, показывают, что туберкулезные изменения в легких были диагностированы на основании рентгенологических данных у 227 из 2 229 больных. Эти пациенты нуждались в проведении противотуберкулезной терапии. Однако бактериологические исследования не подтвердили этот диагноз у 81 пациента из этого числа больных. Рентгенологическая картина легких у остальных 2 002 пациентов позволяла отвергнуть подозрение на туберкулез. Тем не менее у 31 пациента из этих больных при посеве и/или бактериоскопии мокроты обнаружены микобактерии туберкулеза.

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

Таблица 19

Сравнение результатов рентгенологического, бактериоскопического (Б) и культурального (К) исследований образцов мокроты от амбулаторных больных с клиническими симптомами, напоминающими туберкулез легких[a]

Рентгенологический диагноз	Число больных	Результат исследования мокроты			
		Б+ К+	Б– К+	Б+ К–	Б– К–
Туберкулез	227	122	20	4	81
Другие затемнения (не туберкулез)	304	8	4	1	291
Отсутствие патологии	1 698	–	8	10	1 680
Всего	2 229	130	32	15	2 052

[a] Источник: пункт *2* в списке литературы.

Так как культуральное исследование мокроты считается наиболее точным методом диагностики туберкулеза, было проведено сопоставление результатов рентгенологического и культурального исследований (табл. 20). В этой таблице приведены те же данные, что и в табл. 19, однако больные из двух групп (нетуберкулезные поражения и отсутствие патологии) были объединены в одну группу. Если в качестве критерия правильного диагноза использовать результаты культурального исследования, то из общего количества 162 больных, диагностированных на основании посевов образцов мокроты, выпадет 20 (12%) пациентов, рентгенограммы которых были отрицательными.

Таблица 20

Корреляция результатов рентгенологического исследования и посева мокроты у больных с клиническими симптомами, напоминающими туберкулез легких

Рентгенологический диагноз туберкулеза	Результат культурального исследования		
	положительный	отрицательный	Всего
Положительный	142	85	227
Отрицательный	20	1 982	2 002
Всего	162	2 067	2 229

Таблица 21

Корреляция результатов бактериоскопии и двух культуральных исследований мокроты у больных с клиническими симптомами, напоминающими туберкулез легких

Результат бактериоскопии мазков мокроты	Результат культурального исследования		
	положительный	отрицательный	Всего
Положительный	130	15	145
Отрицательный	32	2 052	2 084
Всего	162	2 067	2 229

С другой стороны, из 227 больных, у которых по рентгенологической картине был диагностирован туберкулез, в 85 (37%) случаях результаты посева на микобактерии были отрицательными.

Были также сопоставлены результаты бактериоскопии мазков и культурального исследования мокроты. Как показано в табл. 21, отрицательные результаты бактериоскопии мазков отмечены у 32 (20%) из 162 больных с положительными ответами при посеве мокроты. В то же время у 15 (10%) из 145 больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты ее посевы не дали роста культур микобактерий.

Итоги данного наблюдения можно суммировать следующим образом. Если в качестве окончательного диагностического критерия ориентироваться на результаты культурального исследования мокроты, то у 32 (20%) больных из 162 больных с положительными посевами мокроты диагноз туберкулеза не был бы установлен из-за отрицательного ответа при бактериоскопии мазков и у 20 (12%) человек — из-за неточности метода рентгенографии.

Посевы мокроты дали положительные результаты у 130 (90%) из 145 больных с положительными результатами бактериоскопии. У остальных 10% больных результаты бактериоскопического исследования оказались ложноположительными из-за технических ошибок, наличия артефактов или в связи с утратой микобактериями жизнеспособности (видимые, но не растущие). Последнее явление может быть вызвано рядом факторов, в том числе действием эффективных противотуберкулезных препаратов, убивающих или серьезно ослабляющих микобактерии. Возможно также, что обнаруженные при микроскопии бактерии утратили жизнеспособность, что может объясняться самыми различными причинами. Например, если больной получает специфическую терапию, то микобактерии могут погибнуть или серьезно повредиться под действием эффективного противотуберкулез-

ного препарата. У нелеченых больных причинами подобного явления могут стать: воздействие солнечного света, перегревание в инкубаторе или центрифуге, длительное хранение, избыточное воздействие деконтаминантов и др. Однако, если результат бактериоскопии первого образца мокроты, собранного в медицинском учреждении, был положительным, а посев оказался отрицательным, то при повторном исследовании результаты обоих анализов будут, скорее всего, положительными (см. главу 11 «Какова дополнительная эффективность повторных исследований мокроты методами бактериоскопии и посева?»). Следовательно, если у больного имеются симптомы и признаки активного туберкулеза и ему было начато лечение на основании убедительно положительных результатов бактериоскопии, не подтвержденной выделением культуры возбудителя, то вероятность необоснованного назначения лечения крайне мала.

Диагноз туберкулеза, поставленный на основании данных рентгенографии («туберкулез, необходимо лечение»), не был подтвержден при посеве у 37% из 227 больных. Обследование этих пациентов было проведено в связи с их обращением по поводу жалоб и наличия клинических симптомов заболевания. Между тем количество подобных пациентов оказывается гораздо более высоким при проведении массовых флюорографических обследований населения вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов заболевания. Ряд проведенных исследований показал, что выявляемые при подобных обследованиях изменения в легких чаще всего не являются туберкулезными. Это особенно относится к лицам без указаний на туберкулез в анамнезе и с отрицательными результатами бактериологических и/или культуральных исследований (особенно повторных). Продолжительные наблюдения за такими пациентами показали [*3–6*], что у них имеется более высокий риск развития туберкулезного процесса, чем у людей без патологических изменений на рентгенограммах, но заболевают туберкулезом лишь немногие (0,4–4,8%). Степень такого риска с течением времени снижается.

Таким образом, рутинное назначение специфической химиотерапии больным с рентгенологическими изменениями неизвестной природы будет означать, как правило, проведение ненужного или неправильного лечения.

Неуместные скрининговые исследования по выявлению туберкулеза методами рентгенографии проводятся также в регионах со значительным распространением ВИЧ-инфекции. Так, из 402 пациентов, обследованных в Малави в связи с подозрением на туберкулез, изменения на рентгенограммах грудной клетки, напоминающие туберкулез, были обнаружены в 230 случаях [*7*]. Исследования мазков мокроты у них дали положительный ответ у 43%, а посевы — у 71% больных. В то же время из 172 пациентов с нормальной или нетипичной для туберкулеза рентгенологической картиной у 13 (8%) микобактерии были обнаружены в мазках мокроты, а у 49 (28%) — в посеве. Таким образом, скрининг с помощью рентгенографии с последующим исследованием мазков мокроты у лиц с подозрительными на туберкулез изменениями в легких оказался более затратным и менее эффективным, чем скрининг методом бактериоскопии мазков мокроты с последующей рентгенографией у лиц с отрицательными ответами бактериологических исследований.

Некоторые методические и организационные аспекты рентгенографии грудной клетки, посева и бактериоскопии мазков мокроты

Скрининг туберкулеза с помощью одной лишь массовой рентгенографии приводит к высокой частоте гипердиагностики туберкулеза даже в районах, расположенных к югу от Сахары, где особенно распространена ВИЧ-инфекция. Кроме того, применению этого метода в развивающихся странах препятствуют серьезные организационные недостатки. Рентгенологическое оборудование весьма дорогостояще, а работа с ним предусматривает наличие специально обученного персонала. Частые и длительные перерывы в работе связаны с поломками оборудования для рентгеновских исследований, нехваткой пленки, отсутствием запасных частей и ремонтников, а также с перебоями в подаче электроэнергии. Другим существенным недостатком метода является то, что результаты рентгенологического исследования становятся известными только через 2–3 дня, а иногда и позже. Значительная часть обследованных больных не обращается в медицинские центры повторно, чтобы узнать результаты своего обследования, а попытки вызвать этих больных нередко остаются безуспешными.

Посев образца мокроты является более надежным диагностическим методом, чем бактериоскопия мазков. Культуральное исследование позволяет провести окончательную идентификацию туберкулезных бактерий, т. е. дифференцировать выделенный штамм от других микроорганизмов. Методическое превосходство культурального метода над бактериоскопическим связано, прежде всего, с количественными факторами. В то время как для изготовления мазка используется всего лишь 0,01 мл мокроты (см. главу 4 «Сколько туберкулезных микобактерий содержится в образце мокроты при положительных результатах микроскопии ее мазков?»), для культурального исследования обычно расходуют 0,1 мл мокроты, т. е. примерно в 10 раз больше. Более того, при бактериоскопическом исследовании лабораторный работник обычно просматривает только 1% площади мазка (100 иммерсионных полей зрения светового микроскопа), тогда как в пробирке или на чашке Петри сразу же видны все выросшие колонии. Хотя значительная часть бактерий погибает в процессе деконтаминации образца, количественные различия все-таки настолько велики, что вероятность обнаружения возбудителей туберкулеза с помощью культурального исследования мокроты намного выше, чем при бактериоскопии мазков. Это создает особые преимущества в случаях, когда в мокроте содержится небольшое количество кислотоустойчивых бактерий (см. главу 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования?»).

К сожалению, культуральный метод имеет и большое количество недостатков, в основном организационного порядка. Прежде всего, для его выполнения необходим высококвалифицированный и специально подготовленный персонал, однако в развивающихся странах всегда имеется дефицит таких работников. Кроме того, необходимо специальное оборудование, постоянное обеспечение водой и электроэнергией, точная регуляция температуры воздуха в термостатной камере. В условиях жаркого и влажного климата следует использовать кондиционеры и специальные установки для очистки воздуха (мощные воздухофильтры),

что необходимо для предупреждения контаминации посевов. Нужно иметь хорошие боксы с совершенной системой вентиляции, а также соблюдать другие правила техники безопасности. В связи с этим в развивающихся странах культуральный метод доступен только небольшому количеству лабораторий.

Одним из наиболее существенных недостатков культурального исследования является длительный интервал времени между посевом мокроты и получением результатов. Обычно для этого требуется 4–6 нед, а при использовании плотных питательных сред — больше. В развивающихся странах такая длительная задержка в получении результатов приводит к тому, что многие больные просто-напросто «теряются». Они не обращаются повторно в медицинские учреждения, и их невозможно разыскать. Таким образом, преимущества, свойственные культуральному методу, нивелируются этим длительным периодом ожидания результатов, а методическое превосходство культурального исследования сводится на нет организационными трудностями.

Конечно, бактериоскопическое исследование мазков мокроты имеет множество недостатков и ограничений, однако организационная простота применения данного метода очевидна. Его очень легко использовать в практических лабораториях. Материальные затраты при этом значительно меньше, чем при рентгенологическом или культуральном исследовании, и нет необходимости в высококвалифицированных и специально подготовленных лабораторных работниках. Несомненно, что наибольшим достоинством бактериоскопического метода является возможность постановки диагноза и начала лечения уже в день обращения пациента (в случаях, когда больной выделяет с мокротой большое количество возбудителей). При этом до минимального уровня сводятся «потери больных», характерные для культурального подтверждения диагноза с длительным ожиданием результатов. Бактериоскопическое исследование мокроты — единственный метод диагностики туберкулеза, который может быть использован практически в любых условиях. Именно поэтому в развивающихся странах выявление больных и диагностика туберкулеза должны в ближайшее время основываться на результатах бактериоскопического исследования.

Литература

1. Nagpaul D.R., Vishwanath M.K., Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
2. Nagpaul D.R., Naganathan N., Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, November 1974.* Delhi, The Tuberculosis Association of India/International Union Against Tuberculosis, 1975.
3. Nagpaul D.R. et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:148–158.

4. Horwitz O., Wilbek E., Erickson P.A. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 10. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, 41:95–113.
5. Steinbruck P. et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
6. Gothi G.D., Chakraborty A.K., Banerjee G.C. Interpretation of photofluorograms of active pulmonary tuberculosis patients found in epidemiological survey and their five-year fate. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1974, 21:90–97.
7. Harries A.D. et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:416–419.

14. Как развивается туберкулез легких и как он может быть выявлен на раннем этапе?

К. Томен (K. Toman)

На основании имеющейся клинической и эпидемиологической информации вполне обоснованно значительное внимание всегда уделялось ранней диагностике туберкулеза легких. Однако даже в этом простом вопросе до сих пор имеются определенные противоречия. Считается, что для ранней или начальной стадии туберкулеза характерны минимальные клинические проявления. Аналогичным образом при распространенном поражении врачи думают о старом патологическом процессе или о хроническом туберкулезе. Однако термины «ранний», «начальный», «хронический» и «старый» относятся только и исключительно к фактору времени. В то же время такие понятия, как «минимальный», «умеренный» и «выраженный» указывают на масштабы патологического процесса, т. е. на объем пораженной легочной ткани. Такие термины, как «начальный» и «минимальный», имеют несомненную связь, однако совсем не обязательно они должны сочетаться. В действительности патологические изменения давностью несколько месяцев могут быть как минимальными, так и очень обширными, а распространенность процесса дает удивительно мало указаний на его продолжительность.

Давность свежего очага поражения может быть установлена только в том случае, если в распоряжении врача имеются ранее сделанные рентгенограммы, указывающие на отсутствие патологических изменений в легких. Наши представления о ранних стадиях туберкулеза значительно расширились благодаря тому, что проводился ряд длительных наблюдений и периодических рентгенологических обследований.

Одно из таких исследований было проведено в г. Колин, Чехословакия[1], и предусматривало повторный рентгенологический контроль почти 100 000 человек в возрасте 14 лет и старше. Данное исследование продолжалось 12 лет [*1, 2*]; в течение этого времени все участники были обследованы рентгенологически 5 раз с интервалами в 2 или 3 года. В периоды между рентгенологическими обследованиями выявление больных туберкулезом продолжалось работниками местных медицинских учреждений, куда пациенты обращались либо в связи с появлением у них тех или иных симптомов, либо для регулярных контрольных проверок состояния здоровья. Поскольку все рентгенограммы тщательно

[1] Название страны дано в соответствии с принятым на момент исследования.

Таблица 22

Интервал между временем получения последней нормальной рентгенограммы и моментом диагностики туберкулеза легких[a]

Интервал	Количество мазок+ и посев+	Кумулятивный %	Количество мазок–, но посев+	Кумулятивный %	Количество случаев, впервые диагностированных на вскрытии
< 12	8	16	14	14	6
< 24	18	52	39	53	7
< 36	16	84	31	86	1
≥ 37	8	100	14	100	3
Всего	50		98		17

[a] Источник: пункты *1, 2* в списке литературы.

сохранялись, всегда имелась возможность сравнить последние снимки с ранее сделанными рентгенограммами. Таким образом удалось довольно точно установить сроки развития нового заболевания. Чтение всех рентгенограмм осуществляли два специалиста независимо друг от друга, а окончательное заключение делал третий специалист (табл. 22).

Продолжительность интервала между временем последней нормальной рентгенограммы легких и первым снимком с патологическими изменениями в них была определена у 165 больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза. Всех этих больных разделили на 3 группы: у кого туберкулезные бактерии были обнаружены в мазках мокроты и в посеве; от кого удалось выделить культуры возбудителя туберкулеза при отрицательных результатах бактериоскопии; у кого диагноз туберкулеза был впервые установлен патологоанатомом на вскрытии и подтвержден результатами бактериологических исследований [*1, 2*].

Материалы, представленные в табл. 22, показывают, что уже за первые 12 мес бациллярные формы туберкулеза легких развились у 28 больных. Вызывает удивление, что у значительной части этих больных имелись уже весьма обширные поражения легких и бактериовыделение, подтвержденное исследованиями мазков мокроты. Еще более неожиданным было то, что у 6 больных патологический процесс развился так стремительно, что диагноз туберкулеза был установлен только на вскрытии, менее чем через 12 мес после времени получения предыдущей нормальной рентгенограммы. (У части этих больных патологоанатомом было сделано заключение о том, что туберкулез явился непосредственной причиной смерти.) На втором этапе исследований в г. Колин

(1965–1972 гг.) умерло еще 10 человек, диагноз туберкулеза у которых был установлен лишь на вскрытии. У некоторых из них недавно проведенная рентгенография не выявила никаких изменений в легких. Эти 10 человек составили $^1/_4$ часть всех умерших от туберкулеза за период наблюдения. Примечательно, что это происходило несмотря на систематический интенсивный скрининг туберкулеза, охватывавший все население. Истинное число умерших, скорее всего, было еще выше, так как вскрытия проводились всего у четверти всех умерших и преимущественно у лечившихся в больницах [*2*].

Данные, приведенные в табл. 22, могут быть не совсем точными, поскольку интервал между двумя рентгенологическими обследованиями никогда не был менее 2 лет; обычно же он составлял 3 года. В этом контексте можно считать очень ценными данные из Японии, где массовые рентгенологические обследования населения осуществлялись с годичными интервалами [*3*]. Аналогичные данные были получены также во время проведения эпидемиологических исследований в японской префектуре Ниигата с численностью населения 2 350 000 человек [*4*].

Роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза уже неоднократно была предметом дискуссий [см. главу 13 «Каковы относительные преимущества рентгенологического исследования органов грудной клетки и исследования мокроты (методами бактериоскопии мазков и посева) в выявлении новых случаев заболевания среди амбулаторных больных с длительно существующими симптомами поражения органов грудной клетки?»]. Примечательно, что более половины всех случаев туберкулеза, сопровождающихся обнаружением микобактерий в мазках мокроты, выявляются в течение периода не более 12 мес после получения нормальной рентгенограммы легких. Только $^1/_5$ часть всех новых случаев туберкулеза была впервые выявлена при массовых рентгенологических обследованиях населения. У большинства (72%) заболевших туберкулез был диагностирован в медицинских учреждениях, куда эти больные обращались с различными жалобами. То же самое можно сказать и о больных, у которых бактериовыделение было обнаружено только методом посева [*4*].

На основании результатов приведенных выше исследований можно сделать следующие выводы:

- Значительная часть новых случаев туберкулеза, развивающихся в нормальном легком, возникают в течение нескольких месяцев.
- Быстрое развитие впервые выявленного процесса имеет место даже при распространенных поражениях, сопровождающихся образованием каверн и обнаружением микобактерий в мазках мокроты.
- Впервые диагностированные случаи распространенного бациллярного (по данным мазка мокроты) туберкулеза легких совсем не обязательно являются старыми или хроническими — они могут быть такими же свежими, как и процессы с минимальными патологическими изменениями, сопровождающиеся бактериовыделением только по методу посева.
- Туберкулезные поражения обоих типов (прогрессирующие, с наличием микобактерий в мазках мокроты, и минимальные, диагностируемые толь-

ко на основании посева) развиваются практически за одинаковое время. Создается впечатление, что формы туберкулеза легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты развиваются настолько быстро, что не проходят через стадию минимальных изменений. Быстрое развитие заболевания не следует смешивать с так называемой галопирующей чахоткой. Подобная форма молниеносного туберкулеза, описанная в литературе прошлых лет и отличающаяся исключительно быстрым течением, возникает иногда у лиц, подвергающихся экстраординарному стрессу и физическим перегрузкам.

Каждый опытный клиницист знает такие случаи, когда после нескольких дней недомогания и неясных жалоб (при нормальной рентгенограмме легких) неожиданно развивается туберкулезный плеврит с массивным (более одного литра жидкости) экссудатом. Точно так же тяжелый пневмонический процесс возникает через несколько дней в практически нормальном легком, а каверна формируются всего лишь через 1 нед [*5*].

Исследование, проведенное в США на 1000 больных с начальными формами туберкулеза [*6, 7*], позволило сделать следующие выводы:

- Внезапное начало легочного туберкулеза с выраженной клинической симптоматикой встречается так же часто, как и постепенное развитие болезни.
- Распространенность поражения далеко не всегда соответствует продолжительности заболевания (в большинстве случаев обширные очаги поражения развиваются у больных туберкулезом легких в течение первых шести месяцев).
- Каверны вовсе не являются поздним проявлением туберкулеза легких; они встречаются с одинаковой частотой на всех стадиях развития болезни.

Привлекают внимание результаты периодических обследований лиц из групп повышенного риска (например, имевшие контакты с больными туберкулезом) [*5*]. Для выявления процесса на возможно более ранней стадии повторные исследования проводили, как правило, с интервалами в один год. Однако в одной из серий рентгенограммы повторяли с шестимесячными интервалами, а в другой серии — еще чаще. Оказалось, что минимальный объем поражения во всех случаях не удалось отметить ни у одной из выделенных групп выявленных больных. Даже при обследовании с четырехмесячными интервалами у 21% больных были обнаружены выраженные, а у отдельных пациентов — далеко зашедшие формы туберкулеза. На основании этих результатов был сделан однозначный вывод о том, что даже шестимесячный интервал между обследованиями слишком велик, чтобы исключить развитие тяжелых распространенных форм туберкулеза легких.

Однако даже в самых неблагополучных странах специалисты считают невозможным проводить массовые рентгенологические обследования взрослого населения с интервалами меньше чем 12 мес. Как показывают данные из Японии, даже при более частых обследованиях значительную часть случаев туберкулеза удается выявить, когда процесс уже стал распространенным, а микобактерии в мокроте обнаруживаются методом бактериоскопии. Поэтому становит-

ся очевидным, что массовые рентгенологические обследования населения не позволят выявлять большинство случаев туберкулеза через короткие сроки после его возникновения.

Начальные стадии туберкулеза и симптомы болезни

Необходимость проведения массового скрининга с помощью рентгенологических методов иногда обосновывают тем, что примерно у половины всех вновь выявленных больных туберкулезный процесс протекает бессимптомно [*2*]. По этому вопросу имеется большое количество публикаций. Как известно, ориентировка на анамнез — вещь довольно спорная и ненадежная. Тот факт, что многие новые больные, выявленные при флюорографии, представляются практически здоровыми людьми, совсем не означает, что у них в самом деле не было никаких симптомов заболевания. Точно так же, если новый больной дает отрицательный ответ на вопрос о наличии у него каких-либо жалоб, то это вовсе не означает, что признаки туберкулеза у него действительно отсутствуют.

Очень незначительное число исследований, результаты которых были опубликованы в последнее время, были организованы таким образом, чтобы исключить возможные ошибки, по крайней мере большую их часть. Некоторые исследования были организованы социологами и проведены специально подготовленными сотрудниками, которые для опроса пациентов использовали стандартизованный протокол. Например, в одной серии исследований опрос больных осуществляли параллельно с их обследованием, результаты которого оставались неизвестными специалистам, проводившим опрос [*8–13*]. Социолого-эпидемиологические исследования бедного населения сельских районов Индии, проведенные в начале 1960-х годов, установили, что у 95% пациентов с впервые установленным диагнозом туберкулеза легких с бактериовыделением, по данным бактериоскопии, имелся один или даже несколько симптомов, подозрительных на туберкулез. Около 70% больных отмечали кашель как основной симптом заболевания; другие больные на первое место ставили другие жалобы [*8, 14*]. Примерно у $^{2}/_{3}$ больных эти симптомы появились всего лишь 1–3 мес тому назад [*9, 10*]. Необычным было то, что эти данные были получены у людей, которые обычно не придают значения различным симптомам болезни.

В другом проспективном исследовании, направленном на выявление новых случаев туберкулеза в популяции численностью около 6 млн человек, было опрошено в отношение имеющихся у них жалоб около 1 600 больных, у которых микобактерии в мокроте были обнаружены методом прямой бактериоскопии [*11*]. Эта работа была проведена одновременно с исследованием в г. Колине (см. табл. 22) в качестве одного из проектов Отдела эпидемиологического надзора за туберкулезом. В обоих случаях обследуемые популяции были сходными. При этом были получены практически одинаковые результаты. Жалобы на кашель имелись у 73% больных, причем этот признак ставился пациентами на первое или второе место. Еще 20% больных жаловались на лихорадку или гриппоподобное заболевание, и только 7% пациентов отрицали наличие у них

каких-либо симптомов. Длительность существования этих симптомов была аналогичной — 83% отмечали признаки заболевания не более 6 мес и 62% менее 3 мес.

Результаты приведенных исследований показали, что различные симптомы заболевания появлялись уже на ранних стадиях болезни и были выраженными у более чем 90% больных с положительными результатами бактериоскопии мокроты.

Может возникнуть вопрос о том, не протекают ли бессимптомно менее тяжелые формы туберкулеза, например, у больных с положительными результатами посева мокроты, но отрицательными результатами бактериоскопии. Социолого-эпидемиологическое исследование в Индии [8] установило, что у 54% больных с положительными результатами посева, но отрицательными — бактериоскопии имелся один или даже несколько симптомов, подозрительных на туберкулез. Наблюдения, проведенные на протяжении 1961–1965 гг. в г. Колине [*1*], выявили клиническую симптоматику туберкулеза у 91 (51%) из 180 таких вновь выявленных больных. Среди подобной же категории больных в префектуре Ниигата [*4*] клинические признаки туберкулеза имели место в 63 (57%) из 109 случаев, при этом продолжительность существования жалоб у 80% пациентов была менее 3 мес.

Таким образом, вполне четкая клиническая симптоматика появляется у 90% больных уже через несколько недель после развития туберкулеза. Поэтому ранняя диагностика подобных случаев возможна не при массовых рентгенологических обследованиях населения, а на основании бактериологических исследований мокроты у таких пациентов. С помощью массовых рентгенологических обследований большинство этих больных могут быть выявлены только через 1–3 года после начала заболевания [*14*]. Другими словами, их удастся обнаружить уже после того, как они сыграли свою «черную роль» в распространении инфекции в популяции (см. главу 15 «Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?»).

Комитет экспертов ВОЗ по туберкулезу на восьмом и девятом заседаниях подчеркивал важность ориентироваться на клиническую симптоматику при выявлении случаев туберкулеза среди населения [*13, 15*]. Комитет неоднократно подчеркивал необходимость соответствующей «настороженности» в отношении симптомов, подозрительных на туберкулез, как среди широких слоев населения, так и у медицинских работников. Прежде всего это относится к больным, у которых кашель сохраняется в течение нескольких недель. Исследование мазков мокроты на кислотоустойчивые бактерии имеет первостепенное значение для раннего выявления туберкулеза у них и должно быть обязательным. При положительных результатах бактериоскопического исследования именно эти больные являются приоритетной группой для проведения специфической химиотерапии.

Выявление больных с положительными результатами посева мокроты при отрицательных результатах бактериоскопии имеет меньшее эпидемиологическое значение. Больные с бессимптомными формами болезни не имеют приори-

тетного значения с точки зрения общественного здравоохранения. У таких больных прогноз весьма благоприятный, а их роль в распространении инфекции если и существует, то крайне незначительна. Действительно, ранее было убедительно доказано, что при отсутствии кашля больные практически не распространяют туберкулезную инфекцию [*16*].

Литература

1. Styblo K. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
2. Krivinka R. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
3. Iwasaki T. The tuberculosis situation at the beginning of this century. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:30–51.
4. Shimao T. et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tubercu losis patients with special reference to their symptoms. *Reports on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 21:17.
5. Pinner M., ed. *Pulmonary tuberculosis in the adult. Its fundamental aspects.* Springfield, IL, Thomas, 1945.
6. Douglas B.H., Nalbant J.P., Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1935, 31:162–173.
7. Douglas B.H., Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis; pathogenesis and clinical significance. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1930, 21:305–326.
8. Andersen S., Banerji D. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
9. Nagpaul D.R., Vishwanath M.K., Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of out patients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
10. Baily G.V. et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
11. Meijer J. et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
12. Alexander C.A. Collective participation in the tuberculosis control program. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:107–121.
13. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report.* Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
14. Toman K. Identification of the sources of tuberculosis infection in countries with a low incidence of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:208–221.

15. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Eighth report.* Geneva, World Health Organization, 1964 (WHO Technical Report Series, No. 290).
16. Riley RL, O'Grady F. *Airborne infection: transmission and control.* New York, Macmillan, 1961.

15. Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?[1]

Х. Ридер (H. Rieder)[2]

Выявление больных туберкулезом означает раннее обнаружение индивидуумов, которые выделяют туберкулезные бактерии во внешнюю среду и распространяют их. Однако выявление больных не является самоцелью; оно осуществляется для того, чтобы иметь возможность провести лечение обнаруженных источников инфекции, с тем чтобы, во-первых, прекратить их страдания и, во-вторых, сделать их неопасными для окружающих.

Частота инфицирования окружающих людей от больных бациллярной формой туберкулеза легких варьируется в значительной степени. С помощью бактериологических и эпидемиологических исследований удалось выявить существенные различия в степени опасности, которую представляют как источники инфекции, разные категории больных туберкулезом легких.

Было проведено фундаментальное изучение содержания бактерий в пораженных участках легких у больных, которые никогда ранее не получали специфическую химиотерапию [*1*]. Исследователи обнаружили, что число туберкулезных бактерий в участках поражения различных типов варьируется в значительной степени. В частности, в инкапсулированных плотных узлах диаметром 2 см, не сообщающихся с просветом бронхов, количество бактерий было невелико и варьировалось от 100 (10^2) до нескольких тысяч (10^4). В противоположность этому в каверне такой же величины могло находиться от 10 млн до 1 млрд (10^7–10^9) бактериальных клеток, т. е. в 100 тыс. раз больше, чем при некавернозных процессах. Такое огромное количество бактерий, выделяемых с мокротой, можно относительно легко обнаружить при простой бактериоскопии мазков, тогда как выделение небольших количеств возбудителей из некавернозных участков поражения удается обнаружить только с помощью посева или других технически более сложных методов.

Этим может объясняться сравнительно благоприятный клинический прогноз у больных с некавернозными процессами, при которых туберкулезные микобактерии обнаруживаются не при бактериоскопии мазков мокроты, а только при ее посеве. Вероятность спонтанного выздоровления у таких больных зна-

---

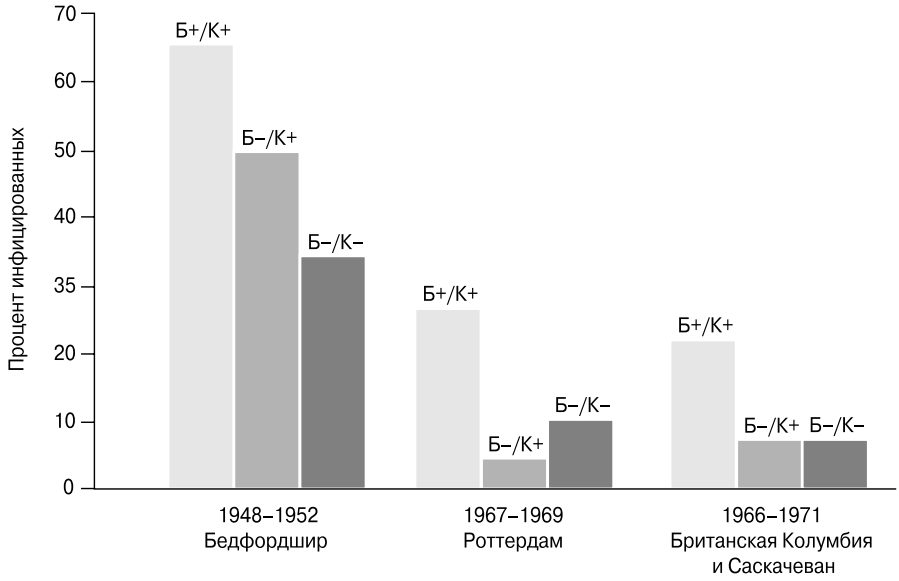
[1] На основе главы из предыдущего издания, написанного К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж (Франция).

Рис. 5

Риск инфицирования контактов в зависимости от бактериологического статуса больного туберкулезом легких — источника инфекции[a]

(Б+/ К+ указывают на контакт с больными с положительными результатами бактериоскопии мазков и посева мокроты; Б–/К+ на контакт с больными с отрицательными результатами бактериоскопии мазков и положительными результатами посева мокроты; Б–/К– контакт с больными отрицательными результатами бактериоскопии мазков и посева мокроты. Примечание. Б — бактериоскопическое исследование, К — культуральное исследование.)



[a] Источник: пункты *4–6* в списке литературы.

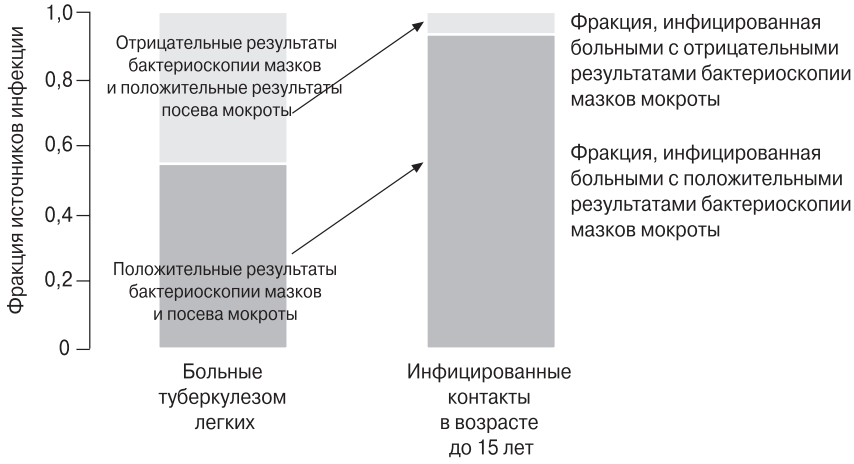
чительно выше, чем у пациентов с кавернозными формами туберкулеза, выделяющих большое количество возбудителей, легко обнаруживаемых при бактериоскопии мазков мокроты. Именно «бактериологический статус» мокроты (экскреция малого или большого количества микобактерий) определяет различное эпидемиологическое значение каждого больного.

Взаимосвязь между бактериологическим статусом источников инфекции и частотой инфицирования контактных лиц была изучена в ряде экспериментальных [*2*] и эпидемиологических [*3–5*] исследований. На рис. 5 суммированы основные результаты трех эпидемиологических исследований. При проведении каждого из этих исследований наблюдавшиеся дети в возрасте до 15 лет распределялись на группы в зависимости от результатов проведенных туберкулиновых проб и от характера имевшегося у них контакта с больными туберкулезом.

Абсолютные различия между этими исследованиями были несущественными. (Они были обусловлены разными сроками и местами проведения наблюде-

Рис. 6

Соотношение в передаче туберкулеза легких между больными с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты и больными формами заболевания только с положительными результатами посева мокроты в Британской Колумбии и в Саскачеване[a]



[a] Источник: пункт *6* в списке литературы.

ний и, возможно, некоторыми отличиями в определении контактов.) Действительно важное значение имело то обстоятельство, что все эти исследования четко продемонстрировали следующий факт: главным источником инфекции являются больные, в мокроте которых микобактерии туберкулеза определяются методом бактериоскопии мазков. Самая высокая частота инфицирования была отмечена у детей, контактировавших именно с такими больными туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты.

Исследования, проведенные в провинциях Британская Колумбия и Саскачеван [*5*], установили степень эпидемиологической опасности разных источников инфекции. Как показано на рис. 6, более 90% всех случаев заражения были обусловлены контактом с больными с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Точно так же недавнее исследование, проведенное в Сан-Франциско, США, с помощью методов молекулярной эпидемиологии, показало, что источником более 80% всех случаев переноса инфекции были именно больные туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты [*6*].

Поскольку было показано, что группа больных с положительными результатами бактериоскопического исследования мокроты представляет наибольшую эпидемиологическую опасность, возникают вопросы: «Как в настоящее время выявляют эти источники инфекции?» и «Какова роль массовых рентгенологических исследований в выявлении этой приоритетной группы?»

Выявление больных туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты: результаты массовых рентгенологических исследований

В табл. 23 суммированы результаты исследований, проведенных с участием ВОЗ и преимущественно в сотрудничестве с Исследовательским отделом эпидемиологического надзора за туберкулезом [*7*]. Во всех странах, принимавших участие в этих исследованиях, массовые рентгенологические обследования населения проводятся в плановом порядке уже около 20 лет.

Как видно из табл. 23, при массовых рентгенологических обследованиях населения было выявлено удивительно мало больных, у которых микобактерии обнаруживались при бактериоскопии мазков мокроты. Большинство таких случаев было обнаружено при использовании других методов, главным образом при обследовании больных, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью в связи с появлением у них тех или иных симптомов болезни.

Важные выводы были сделаны на основании результатов исследований в Нидерландах и г. Колине (Чехословакия), проведенных в районах с населением более 100 000 человек. Было установлено, что число случаев заболевания с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты среди вновь выявленных больных туберкулезом изменяется весьма незначительно, несмотря на интенсивные массовые рентгенологические обследования населения, осуществляемые с интервалами в 2–3 года. В частности, в Нидерландах в 1951–1967 гг., несмотря на стабильное снижение заболеваемости туберкулезом, частота выявления бациллярных форм туберкулеза легких практически не изменилась. Результаты бактериоскопии мазков мокроты были положительными у 46% всех вновь выявленных больных, хотя массовые рентгенологические обследования населения проводились в этой стране в течение 17 лет с периодичностью осмотра один раз в 3 года [*7*].

Таблица 23

Методы выявления больных с бациллярными формами туберкулеза легких[a]

Место проведения исследования	Период исследования	Число случаев заболевания с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты	Методы выявления больных		
			массовая рентгенография, %	клинические симптомы, %	другие, %
Саскачеван	1960–1969	265	12	66	22
Онтарио	1967–1968	632	15	66	19
Колин	1965–1972	132	23	54	23
Нидерланды	1951–1967	9 301	25	39	36

[a] Источник: пункты *8, 9* в списке литературы.

Такими же неожиданными оказались результаты наблюдений в г. Колине (табл. 24). Периодические обследования 95% всего населения в возрасте старше 14 лет не оказали существенного влияния на частоту обнаружения микобактерий туберкулеза в мазках мокроты у вновь выявленных больных [*8*]. Три четверти новых случаев туберкулеза были обнаружены у людей, у которых отсутствовали патологические изменения на предшествующей рентгенограмме органов грудной клетки. При этом была полностью исключена возможность того, что эти случаи заболевания развились из уже существовавших очагов поражения, не выявленных при предыдущем обследовании. Каждую рентгенограмму независимо «читали» два подготовленных специалиста и третий консультант; кроме того, выборочную проверку рентгенограмм осуществлял эксперт ВОЗ. Каждый раз при выявлении патологических изменений из архива извлекали все старые снимки, которые тщательно анализировали с целью обнаружить хотя бы минимальные изменения, пропущенные или неправильно интерпретированные во время предыдущего исследования.

Всем выявленным больным с поставленным диагнозом туберкулеза назначали специфическую терапию, а при патологических изменениях сомнительного характера устанавливали наблюдение. Поэтому участники исследования полагали, что все новые случаи, которые удастся выявить при последующих обследованиях населения, должны быть у людей с ранее нормальными рентгенограммами. Другими словами, считалось, что диагноз туберкулеза удастся ставить на очень ранних стадиях болезни — в крайнем случае, когда бактериовыделение у больных будет обнаруживаться только методом посева. Однако год за годом значительную часть новых случаев туберкулеза составляли больные с выраженными клиническими формами болезни и положительными результатами бактериоскопии. Поскольку у большей части (около 75%) этих больных патологические изменения в легких на предшествующих рентгенограммах отсутствовали, можно было сделать единственное логическое заключение: в большинстве случаев бациллярные формы туберкулеза легких разви-

Таблица 24

Новые случаи туберкулеза легких с положительными результатами бактериоскопии, выявленные в районе г. Колина, Чехословакия[а], в 1965–1972 гг.[б]

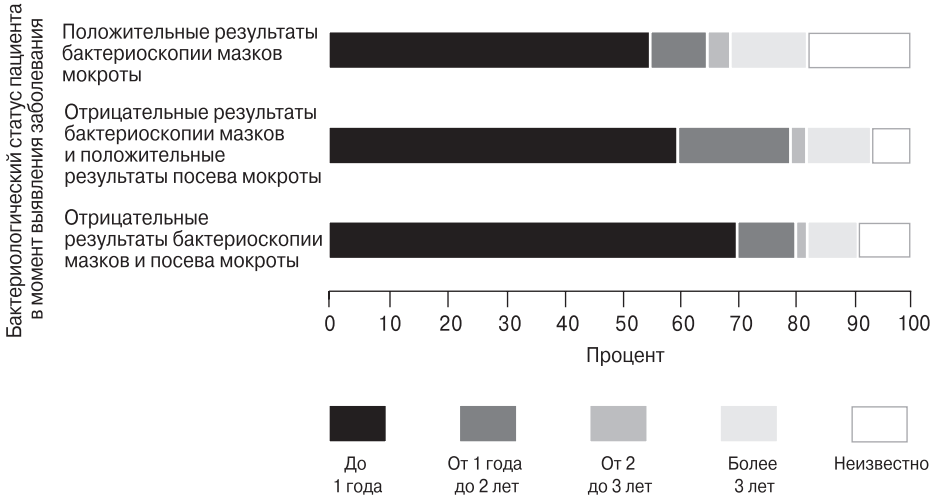
Метод выявления	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	Всего
Клинические симптомы	16	6	7	9	8	7	8	10	71
Массовая рентгенография	–	14	–	–	11	1	–	4	30
Другие	6	4	2	5	3	3	4	4	31
Всего	22	24	9	14	22	11	12	18	132

[а] Название страны дано в соответствии с принятым на момент исследования.
[б] Источник: пункт *9* в Списке литературы.

Рис. 7

Интервалы между последней нормальной рентгенограммой и развитием туберкулеза у больных с различным бактериологическим статусом (Ниигата, Япония)[a]

(Каждый горизонтальный столбик обозначает все случаи туберкулеза с указанием бактериологического статуса на момент диагностики).



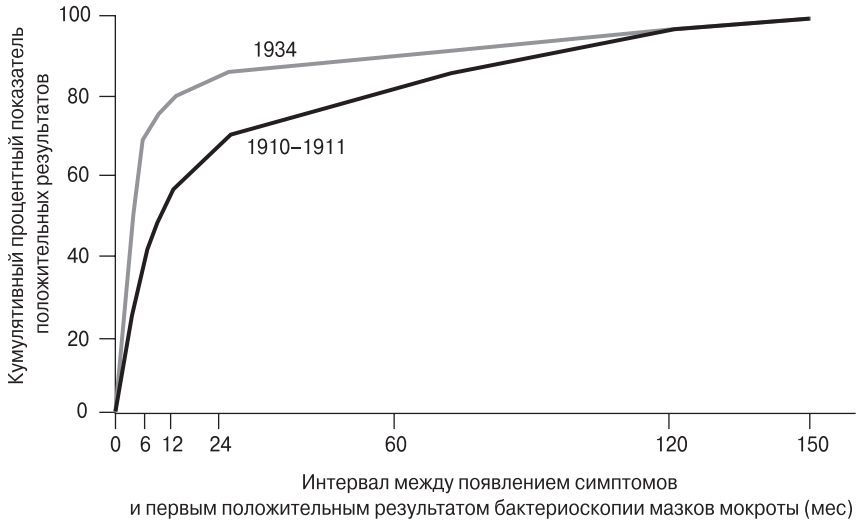
[a] Источник: пункты *8–10* в списке литературы.

лись у больных за очень короткое время. Это предположение в дальнейшем было проверено и подтверждено (рис. 7) [*8–10*].

На рис. 7 видно, что более чем у половины впервые выявленных больных с бактериовыделением по методу бактериоскопии туберкулез легких развился за период менее 1 года. Заболевания, где диагноз был подтвержден только положительными результатами посева (обычно с минимальными поражениями легких), развились за такое же время. Создается впечатление, что туберкулезный процесс с самого начала может развиваться как медленно, так и быстро. По еще неизвестным причинам микобактерии туберкулеза в одних очагах поражения растут и размножаются крайне медленно и поэтому обнаруживаются в очень небольших количествах, тогда как в других очагах они размножаются с необычайно высокой скоростью и уже через несколько недель присутствуют в огромных количествах. Поэтому было бы неправильным все случаи деструктивного туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты расценивать как застарелые или хронические, развившиеся в результате поздней диагностики заболевания вследствие недостаточного внимания со стороны самого больного или врача. Как показано на рис. 7, формы туберкулеза легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты могут быть столь же старыми или недавними, как и небольшие поражения, сопро-

Рис. 8

Кумулятивный процентный показатель положительных результатов бактериоскопии мазков мокроты после появления симптомов заболевания у пациентов, признанных в конечном итоге бактериовыделителями, Швеция, 1910–1911 гг. и 1934 г.[a]



[a] Источник: пункт *11* в списке литературы.

вождающиеся бактериовыделением только по методу посева. Более чем в половине всех случаев выраженные поражения легких могут развиться менее чем за 1 год у ранее практически здоровых людей с нормальными результатами рентгенологического обследования.

Материалы, полученные в ходе исследования в г. Колин (Чехословакия), также показали, что примерно у $^{4}/_{5}$ новых больных с ранее нормальными рентгенограммами легких туберкулез развился в течение 3 лет. Таким образом, создается впечатление, что массовые рентгенологические обследования, проводимые с трехлетними интервалами, в большинстве случаев не позволяют выявить больных туберкулезом на ранних стадиях. Даже шестимесячные интервалы могут быть слишком длительными, на что указывают результаты исследования, проведенного в Швеции [*11*]. Прогрессирование туберкулезного процесса от момента возникновения симптомов заболевания до появления микобактерий в мазках мокроты у большей части больных может быть очень быстрым (рис. 8).

Выводы

Было доказано, что раннее выявление всех случаев туберкулеза легких с бактериовыделением по данным бактериоскопии (т. е. наиболее опасных источни-

ков инфекции) с помощью массовых рентгенологических обследований является нерациональным, даже если такие обследования регулярно проводить с короткими интервалами [*12*]. Большая часть случаев туберкулеза с обильным бактериовыделением развивается в более короткие сроки, чем практически возможные интервалы между повторными рентгенологическими обследованиями. Кроме того, у 90% больных с бурно прогрессирующим туберкулезом легких имеются объективные симптомы болезни, такие, как кашель, лихорадка, снижение массы тела, кашель с мокротой, кровохарканье [*13*]. Эти симптомы появляются уже вскоре после начала заболевания, вследствие чего больные сами обращаются за медицинской помощью. Именно поэтому у большинства больных с положительными результатами бактериоскопии туберкулез распознается не во время проведения рентгенологических обследований, а даже раньше — в обычных медицинских учреждениях, куда больные обращаются по поводу своих жалоб.

В связи с этим массовые рентгенологические обследования населения не могут в настоящее время быть рекомендованы в качестве метода выявления новых случаев туберкулеза. Более того, отсутствие хорошей дорожной сети, частые поломки транспорта и рентгеновских установок, высокая стоимость, проблемы с запасными частями и выполнением ремонтных работ — все это создает дополнительные трудности, препятствующие эффективному проведению массовых рентгенологических обследований.

Комитет экспертов ВОЗ по туберкулезу в своем девятом докладе [*14*] подчеркнул, что «массовые флюорографические обследования населения как метод выявления новых больных туберкулезом являются весьма дорогостоящим мероприятием, даже в странах с высоким распространением этой инфекции. Другие недостатки этого метода заключаются в следующем:

1. Этот метод позволяет обнаруживать лишь незначительную часть новых случаев туберкулеза.
2. Он практически не оказывает влияния на частоту регистрации в дальнейшем бациллярных форм легочного туберкулеза, так как они возникают настолько быстро, что успевают развиться во время интервалов между массовыми рентгенологическими обследованиями (таким образом, в будущем в течение достаточно долгого времени должны существовать возможности для диагностики и лечения).
3. Для выполнения рентгенологических обследований необходимо иметь высококвалифицированный технический и медицинский персонал, который может быть использован с большей эффективностью для решения других актуальных задач здравоохранения.
4. Рентгеновское оборудование и транспорт для его перевозки нередко ломаются и не работают месяцами, особенно в странах, где имеются проблемы с запасными частями.

Комитет экспертов пришел к заключению, что в настоящее время необходимо отказаться от политики выявления новых случаев туберкулеза при массовых рентгенологических обследованиях с помощью передвижных установок.

Литература

1. Canetti G. The John Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1965, 92:687–703.
2. Riley R.L. et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1962, 85:511–525.
3. Shaw J.B., Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1954, 69:724–732.
4. van Geuns H.A., Meijer J., Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967–1969. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:107–121.
5. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:90–106.
6. Behr M.A. et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
7. Meijer J. et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
8. Krivinka R. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
9. Styblo K. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
10. Shimao T. et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tubercu losis patients with special reference to their symptoms. *Reports on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 22:17–41.
11. Berg G. Theprognosis of open pulmonary tuberculosis. *A clinical-statistical analysis.* In: Lund, Sweden, Hakan Ohlson, 1939:1–207.
12. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle*, 1976, 30:51–57.
13. Banerji D., Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
14. *WHO Expert Committee on Tuberculosis.* Ninth report. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).

16. Чем отличается диагностика туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, от постановки диагноза у лиц, не инфицированных ВИЧ?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Туберкулез легких является наиболее частым проявлением туберкулеза у взрослых, инфицированных ВИЧ. Туберкулез может возникать на любой фазе развития ВИЧ-инфекции, а его клинические проявления четко соответствуют степени нарушения иммунного статуса пациента. На ранних этапах ВИЧ-инфекции, когда иммунный статус пациента нарушен лишь частично, туберкулезный процесс проявляется типичной для него картиной. Процесс поражает преимущественно верхние отделы легких, формируются каверны, и в целом туберкулез представляется таким же, как и в период до появления ВИЧ. По мере нарастания иммунодефицита проявления туберкулеза становятся все более атипичными. Появляются признаки, характерные для первичного периода туберкулезной инфекции, все более частыми становятся поражения внутригрудных лимфатических узлов, нижнедолевые локализации процесса, внелегочные и диссеминированные процессы [*1*].

Диагноз туберкулеза легких

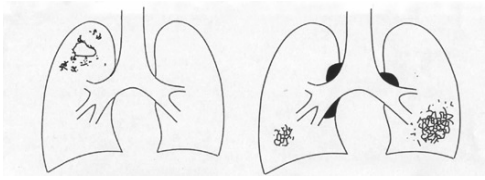
Клинические проявления туберкулеза легких обычно остаются одинаковыми у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. Однако жалобы на кашель отмечаются реже, что может быть связано с менее частым развитием каверн, ослаблением воспалительных реакций и раздражения слизистой оболочки бронхов в результате снижения клеточного иммунитета [*2*]. Точно так же более редкими становятся кровохарканья из-за слабой выраженности процессов казеозного некроза бронхиальных артерий у ВИЧ-инфицированных больных.

Кожные туберкулиновые тесты имеют ограниченное значение при диагностике туберкулеза у взрослых, хотя они весьма информативны при изучении распространенности туберкулеза в обществе. При активном туберкулезе кожные реакции на туберкулин могут становиться отрицательными. Например, проведенное в Заире исследование туберкулеза у ВИЧ-инфицированных показало, что отрицательные реакции на туберкулин имели место всего у 8% больных при содержании CD4-лимфоцитов в крови более 500 в 1 мкл, но частота их возрастала до 54% при содержании этих клеток ниже 200 в 1 мкл [*3*].

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

Рис. 9

Рентгенологические изменения при туберкулезе легких у больных с ВИЧ-инфекцией



Ранний период ВИЧ-инфекции

Поздний период ВИЧ-инфекции (тяжелый иммунодефицит)

Бактериоскопия мазков мокроты остается основополагающим методом диагностики туберкулеза, даже в районах со значительным распространением ВИЧ-инфекции. Систематические исследования, проведенные в районах Африки, расположенных к югу от Сахары, показали, что микобактерии в мазках мокроты обнаруживаются у большинства больных с сочетанной инфекцией. Тем не менее число случаев с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты среди больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ несколько выше, чем среди больных только туберкулезом [*1, 4*]. Кроме того, в мазках мокроты у ВИЧ-инфицированных больных обычно обнаруживают меньшее количество микобактерий, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Из-за этого кислотоустойчивые микобактерии могут остаться незамеченными, если не была просмотрена вся площадь мазка под микроскопом большим увеличением.

Рентгенография грудной клетки должна проводиться всем больным при подозрении на туберкулез легких при отрицательных результатах бактериоскопии мазков мокроты и отсутствии эффекта от назначения антибиотиков широкого спектра действия. Бронхиты и пневмонии, вызванные *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* и другими обычными патогенами, весьма часто развиваются у ВИЧ-инфицированных лиц. Рентгенологических признаков, патогномоничных только для туберкулеза легких, не существует, хотя классическими ориентирами при этом заболевании остаются апикальное расположение процесса, формирование каверн, фиброзирование и сморщивание легкого, а также обызвествление. Подобная типичная картина наблюдается у ВИЧ-инфицированных больных с пока еще относительно сохраненным иммунитетом. По мере нарастания иммунодефицита картина изменений в легких становится все более атипичной. Инфильтративные изменения все чаще локализуются в нижних отделах легких, увеличиваются внутригрудные лимфатические узлы (рис. 9). Нередко рентгенологическая картина легких остается нормальной [*1, 4*]. Так, никаких изменений на рентгенограммах грудной клетки не было отмечено у 21% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, наблюдавшихся в США. При этом все пациенты оставались бактериовыделителями по данным бактериоскопии и/или посева, а количество CD-4-лимфоцитов в крови у них было ниже 200 в 1 мкл [*5*].

Нетуберкулезные заболевания легких у таких больных также могут проявляться как характерной, так и атипичной рентгенологической картиной. Это обстоятельство необходимо учитывать при дифференциальной диагностике, особенно у больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Наиболее частыми поражениями легких, напоминающими туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных, являются бактериальные пневмонии, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, саркома Капоши, грибковые инфекции и нокардиоз.

Внелегочный туберкулез

Основными проявлениями внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов становятся поражения лимфатических узлов, плеврит, перикардит и милиарный туберкулез [*1, 4*]. Дифференциальный диагноз внелегочных локализаций туберкулеза у ВИЧ-инфицированных обычно весьма сложен, в основном из-за скудости диагностических возможностей. Так, в Объединенной Республике Танзании лабораторное подтверждение диагноза внелегочного туберкулеза удалось получить всего у 18% больных [*6*].

Проявления внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных лиц могут ничем не различаться. Однако туберкулезный лимфаденит в условиях ВИЧ-инфекции может в ряде случаев протекать остро, напоминая острую гнойную бактериальную инфекцию. Диагноз в таких ситуациях облегчается при проведении пункции с аспирацией, при осмотре биопсированных узлов на присутствие в них макроскопически видимых участков казеозного некроза, прямой бактериоскопии мазков с поверхности разреза. Цереброспинальная жидкость при туберкулезном менингите у ВИЧ-инфицированных может оставаться совершенно нормальной. Особенно труден диагноз диссеминированных форм туберкулеза. Например, скудную симптоматику диссеминированного туберкулеза отметили у 44% больных, наблюдавшихся в Кот-д'Ивуаре и диагностированных только при аутопсии [*7*]. Циркуляция микобактерий туберкулеза в токе крови может отмечаться как нередкий признак. Обычно у таких больных отмечают также кашель и почти в половине всех случаев — изменения на рентгенограммах грудной клетки [*8–10*]. Туберкулезный перикардит относится к нередким поражениям у ВИЧ-инфицированных, его диагностике помогает характерная деформация срединной тени на рентгенограммах грудной клетки.

Диагностика туберкулеза у детей

Туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных детей является такой же частой патологией, как и у взрослых. Диагноз туберкулеза у детей в возрасте до 4 лет всегда был труден, а присоединение ВИЧ-инфекции еще более увеличивает эти трудности. Кожная анергия у детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции наблюдается очень часто, поэтому диагноз туберкулеза в большинстве случаев приходится ставить на основании неспецифических клинических и рентгено-

логических признаков. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза легких и других легочных заболеваний у детей с ВИЧ-инфекцией приводит к частой гипердиагностике туберкулеза во многих районах.

Дополнительные трудности диагностики

Возникновение ВИЧ существенно затруднило диагностику туберкулеза. Ошибочный диагноз туберкулеза стал чаще встречаться у больных, страдающих от других инфекций, связанных с вызванными ВИЧ нарушениями. Возможности разрешить или хотя бы очертить эту важную проблему весьма невелики. Однако число ложноположительных диагнозов туберкулеза составляет лишь малую часть всех регистрируемых случаев туберкулеза, что не опровергает громадного нарастания показателей туберкулеза в районах, эндемичных по ВИЧ-инфекции. Исследование мазков мокроты остается краеугольным камнем диагностики, позволяя идентифицировать больных, являющихся источниками распространения туберкулеза.

Литература

1. Raviglione M.C. et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
2. Elliott A.M. et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross-sectional study. *British Medical Journal*, 1990, 301:412–415.
3. MukadiYet al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet*, 1993, 342:143–146.
4. Harries A.D. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
5. Greenberg S.D. et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
6. Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis — a simple diagnosis? *Tropical Geographical Medicine*, 1991, 43:375–378.
7. Lucas S.B. et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *British Medical Journal*, 1994, 308:1531–1533.
8. Shafer R.W. et al. Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteraemia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1611–1613.
9. Archibald L.K. et al. Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream infections in febrile hos pitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:290–296.
10. McDonald L.C. et al. Unrecognized Mycobacterium tuberculosis bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet*, 1999, 354:1159–1163.

17. Какова роль определения кожной чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулеза?

Д. Мензиз (D. Menzies)[1]

Привлекательность кожных туберкулиновых тестов определяется простотой их выполнения, низкой стоимостью, доступностью их проведения и учета. Однако трактовка результатов этих тестов остается предметом противоречий и недопонимания, которые в значительной степени являются следствием значительных расхождений между данными, полученными отдельными исследователями. Эти расхождения в итоге отражают не вариации в чувствительности или точности тестов, а преимущественно существенные различия в распространенности истинно положительных и истинно отрицательных результатов так же, как и встречаемость ложноположительных и ложноотрицательных ответов, получаемых у разных групп населения.

Туберкулиновые тесты в настоящее время остаются практически единственным доступным средством, позволяющим диагностировать туберкулезную инфекцию. Полезность этих тестов зависит от клинической ситуации и особенностей конкретной популяции, а также от доступности ресурсов, необходимых для постановки этих тестов. Кожные тесты с туберкулином позволяют идентифицировать лиц, подверженных высокому риску заболевания туберкулезом, например из числа ВИЧ-инфицированных или из тесно контактирующих с больными-бактериовыделителями. Лечение латентной туберкулезной инфекции у данных категорий лиц приносит несомненную пользу (см. главу 51 «Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом?»).

В то же время туберкулиновые тесты не помогают при диагностике заболевания туберкулезом и нередко бывают ошибочными, так как могут давать ложноотрицательные и ложноположительные ответы. Так, ложноотрицательные реакции на туберкулин отмечаются у 10–47% больных с активным туберкулезным процессом [*1–4*]. Вероятность таких ложноотрицательных реакций увеличивается у стариков и при распространенных поражениях. Примечательно, что подобная анергия к туберкулину имеет временный характер, так как после лечения в течении 1 мес или более положительные реакции на туберкулин восстанавливаются у 95% таких больных [*5*]. Ложноотрицательные результаты туберкулиновых тестов особенно часто встречаются при активном туберкулезе легких, раз-

[1] Директор туберкулезной клиники Монреальского института патологии органов грудной клетки Университета Мак-Гилл, Монреаль (Канада).

вившемся у ВИЧ-инфицированных больных. Их частота зависит от степени подавления иммунитета. Действительно, ложноположительные ответы на внутрикожное введение туберкулина имеют место у 30% больных, в крови которых насчитывается более 500 CD4-Т-лимфоцитов на 1 мкл, но частота таких ответов возрастает до 100% при падении количества этих клеток ниже 200 в 1 мкл [*6, 7*].

Реакции на введение туберкулина являются неспецифическим отражением предшествовавшей сенсибилизации к микобактериям. Эти реакции становятся положительными после вакцинации БЦЖ. Правда, при проведении вакцинации у новорожденных и у младенцев размеры подобных реакций у детей старше 5 лет редко достигают размеров более 10 мм [*8*]. Пациенты, вакцинированные в более старшем возрасте, например в начальной школе, в 15–25% случаев остаются «туберкулинположительными» на протяжении 20–25 лет [*8–10*]. Ложноположительные ответы на туберкулин также бывают проявлением перекрестной реакции при сенсибилизации антигенами нетуберкулезных микобактерий [*11*]. Это явление весьма часто наблюдается у жителей тропических и субтропических районов [*5, 12, 13*].

Наиболее важным фактором, ограничивающим значимость туберкулиновых тестов, остается невозможность отличить с их помощью латентную, или дремлющую, инфекцию от активного туберкулезного процесса в период постановки диагноза. Если положительные реакции отмечены при обследовании пациента с симптомами респираторного заболевания, то это лишь в малой степени указывает на возможность туберкулезного процесса. Очень немногие из лиц с истинно положительными реакциями на туберкулин страдают активным туберкулезом.

Туберкулиновые пробы оказываются еще менее полезными при скрининге больных туберкулезом. В условиях значительной распространенности туберкулеза, например в развивающихся странах, отрицательные реакции на введение туберкулина могут оказаться ошибочными.

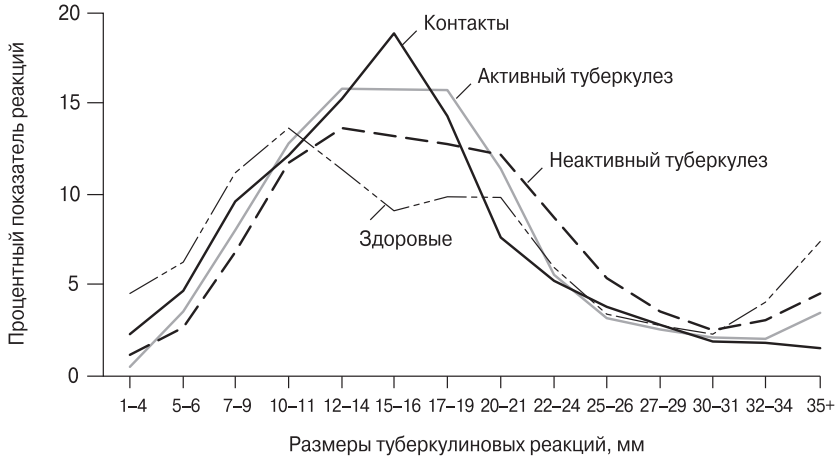
Помогают ли размеры реакций отличить инфицирование от заболевания?

Большие размеры реакции на введение туберкулина всегда оказывают большее впечатление как на пациента, так и на медицинского работника. Весьма распространено ошибочное представление о том, что значительные по размерам («пышные») реакции с большей вероятностью указывают на активный туберкулезный процесс. Как видно из данных, приведенных на рис. 10, это представление ошибочно. Считается установленным, что вариации размеров реакции менее или более 5 мм с определенной достоверностью могут указывать на развитие заболевания или на его отсутствие. Однако даже при реакциях размерами свыше 5 мм нельзя установить четких различий между активным туберкулезным процессом, неактивными туберкулезными изменениями (по изменениям на рентгенограммах), недавно развившейся инфекцией (тесный контакт с бактериовыделителем) или инфицированием в отдаленном прошлом. Таким образом, размеры реакции, превышающие определенный порог, не помогают в интерпретации туберкулинового теста [*1*].

Рис. 10

Характер реакций на туберкулин у больных активным и неактивным туберкулезом, у лиц, контактирующих с бактериовыделителями, и у здоровых лиц[a]

Кривые сглажены по усредненным данным трех измерений. Отрицательные реакции на туберкулин (0 мм) не показаны.



[a] Адаптировано из пункта *1* в списке литературы.

Литература

1. Al Zahrani K., Al Jahdali H., Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419–1422.
2. Rooney J.J. et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517–521.
3. Holden M., Dubin M.R., Diamond P.H. Frequency of negative intermediate-strength tuber culin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506–1509.
4. Harrison B.D.W., Tugwell P., Fawcett I.W. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975, 1:421–424.
5. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63–83.
6. Graham N.M. et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:369–373.

7. Markowitz N. et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119:185–193.
8. Menzies R., Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:621–625.
9. Comstock G.W., Edwards L.B., Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *American Review of Respiratory Disease*, 1971, 103:572–575.
10. Horwitz O., Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 47:49–58.
11. Palmer C.E. et al. Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 1959, 55:413–428.
12. Edwards L.B. et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *American Review of Respiratory Dise*ase, 1969, 99:1–132.
13. Paul R.C. et al. Multiple skin testing of Kenyan schoolchildren with a series of new tuberculins. *The Journal of Hygiene (London)*, 1975, 75:303–313.

18. Какова роль в настоящем и, возможно, в будущем диагностических тестов помимо бактериоскопии мазков и посева мокроты?

Д. Мензиз (D. Menzies)[1]

Исследование мазков мокроты на присутствие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) является недорогим и высокоспецифичным методом выявления источников распространения туберкулеза. Однако возможности этого метода могут ограничиваться в связи с тем, что его проведение требует относительно интенсивной лабораторной работы. В условиях недостаточного опыта, слабой мотивации, спешки и при отсутствии соответствующего контроля выявление КУМ проводится на уровне ниже необходимых требований, и результаты его бывают далеки от возможных. В Африке, где число случаев туберкулеза возросло в 2–4 раза, один из каждых четырех больных, диагностированный при выявлении как «с отрицательным результатом бактериоскопии мазков мокроты», в действительности выделяет микобактерии по результатам правильно проведенной бактериоскопии [*1*]. Кроме того, выявление КУМ в мазках мокроты предусматривает как минимум двукратное посещение пациентом медицинского учреждения. Невыполнение этого требования приводит к тому, что даже правильно проведенное бактериологическое исследование позволяет обнаружить скудное бактериовыделение только методом посева (см. главу 9 «Какова роль культурального метода исследования в диагностике и выявлении случаев заболевания туберкулезом?»). Такие пациенты в значительно меньшей степени влияют на распространение туберкулеза в обществе и на смертность от него. Однако их своевременное выявление и соответствующее лечение способны значительно снизить нагрузку и повысить эффективность работы клиник и органов общественного здравоохранения, ответственных за борьбу с туберкулезом. Существует необходимость в быстром и недорогом тесте, выполнять который было бы проще, чем исследование мазков на КУМ, и который мог бы идентифицировать случаи туберкулеза с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и внелегочного туберкулеза. В данном разделе не рассматриваются химические тесты, используемые при диагностике внелегочного туберкулеза (например, определение аденозиндеаминазы, туберкулостеариновой кислоты и др.).

---

[1] Директор туберкулезной клиники Монреальского института патологии органов грудной клетки Университета Мак-Гилл, Монреаль (Канада).

Иммунологические тесты

Кожный туберкулиновый тест

Кожные туберкулиновые тесты используются в клинике уже более 90 лет (см. главу 17 «Какова роль определения кожной чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулеза?»). Однако с их помощью нельзя отличить инфицирование от заболевания туберкулезом. Кроме того, отрицательные реакции на туберкулин могут иметь место у многих пациентов на начальном этапе заболевания. Поэтому туберкулиновые тесты играют незначительную роль в диагностике туберкулеза у взрослых.

Серологические методы

Термин «серологические тесты» относится к методам измерения гуморальных реакций (антител, прежде всего иммуноглобулина G) на микобактерии туберкулеза. Роберт Кох (Robert Koch) предложил первые из серологических тестов еще в 1898 г., и с тех пор, спустя более чем столетие, не было предложено серологического теста, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью. Объяснением этого может служить то обстоятельство, что иммунные реакции на туберкулезную инфекцию имеют преимущественно клеточный, а не гуморальный характер [*2*]. Недавно проведенные исследования показали, что гуморальные реакции на туберкулезные микобактерии весьма гетерогенны [*3, 4*]. Одно из таких исследований показало, что у 52 (88%) из 59 больных активным туберкулезом в крови циркулировали антитела по меньшей мере к одному из 10 микобактериальных антигенов. Однако менее половины этих больных реагировали на какой-либо один из этих антигенов [*4*].

Более ранние из серологических тестов использовали весьма грубые экстракты микобактерий типа туберкулина, применяемого для кожных тестов, и обладали малой чувствительностью и специфичностью [*2*]. Более поздние тесты, проводившиеся с антигенами высокой степени очистки, обладали более высокой чувствительностью и специфичностью [*2*]. Основное достоинство подобных тестов состоит в том, что ответы можно получить уже через 1 час, кроме того, они просты в выполнении, не требуют сложного оборудования и высококвалифицированного персонала. В последнее время материалы для серологических тестов [*5*] производятся многими предприятиями, они легко доступны и относительно недороги (около 1 долл. США на тест). Последнее обстоятельство делает их привлекательными в странах с ограниченными ресурсами, где они усиленно рекламируются. Однако основными недостатками подобных тестов остаются их недостаточная чувствительность и специфичность [*5, 6*]. Примечательно, что самая высокая чувствительность серологических проб отмечается у больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты на КУМ [*3, 7, 8*]. В то же время чувствительность оказывается гораздо ниже у детей [*9*], у больных внелегочным туберкулезом [*8, 10*], у ВИЧ-инфицированных больных [*11*] и у пациентов с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты [*8, 10*]. Таким образом, низкая чувствительность серологических тестов оказывается низ-

кой именно у тех контингентов больных, у которых из-за недостаточной чувствительности метода бактериоскопии серологические тесты могли бы быть наиболее полезными. Специфичность серологических тестов оказалась наиболее высокой у здоровых добровольцев из стран с низкой распространенностью туберкулезной инфекции [*3, 7*]. Эти тесты оказались гораздо менее специфичными у лиц, контактирующих с больными активным туберкулезом, у пациентов с подозрением на активный туберкулезный процесс и у населения стран со значительной распространенностью туберкулезной инфекции [*6*]. Серологические тесты не могут надежно дифференцировать больных активным туберкулезом от лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. Поэтому в настоящее время (2003 год) серологические тесты не играют роли в диагностике туберкулеза.

Оценка клеточного иммунитета

Достижения молекулярной биологии за последнее десятилетие сопровождались разработкой и резким увеличением количества тестов по определению клеточного иммунитета при туберкулезе. Лимфоциты, экстрагированные из венозной крови, экспонировались с очищенными антигенами микобактерий туберкулеза, после чего определяли продукцию ими медиаторов воспаления или цитокинов (прежде всего γ-интерферона) [*12*].

Главное теоретическое достоинство данных методов состоит в том, что изучается непосредственная иммунная реакция макроорганизма на туберкулез. Но, с другой стороны, состояние анергии в момент постановки диагноза отмечается у 20–47% больных с распространенным туберкулезным процессом [*13–16*]. Подобное состояние имеет временный характер и проходит при лечении в течение 1 мес или более [*17*]. Тем не менее данный феномен снижает чувствительность и информативность таких тестов, особенно в странах со значительной распространенностью туберкулеза. Существенным недостатком подобных тестов является их значительная сложность. В настоящее время их удается выполнять только в немногих технически хорошо оснащенных исследовательских лабораториях индустриально развитых стран. Необходимо проведение дальнейших исследований по упрощению и автоматизации методики выполнения таких тестов. Их более широкое применение в клинике станет возможным после уточнения их чувствительности, специфичности и прогностических возможностей.

Амплификационные тесты

Амплификационные тесты разработаны для многих микроорганизмов, в том числе и для микобактерий туберкулеза. Эти методы стали одним из приложений достижений молекулярной биологии в клинической практике. Образцы высокоспецифичных нуклеиновых кислот (так называемые праймеры) распознаются и прикрепляются к соответствующим сегментам ДНК-мишеней. ДНК микроорганизма и праймер многократно реплицируются, копируясь все снова и снова, т. е. «амплифицируются». После завершения процесса амплификации

полученная ДНК при добавлении к образцу исходного материала связывается исключительно с ДНК соответствующего микроорганизма. Это соединение можно уловить и оценить с помощью реакции колориметрии [*18*].

Главное достоинство описанной методики состоит в том, что ответы можно получить уже через несколько часов (однако выполнение некоторых из амплификационных тестов требует нескольких дней [*19*]. Специфичность тестов достигает 98–100% [*20*], а чувствительность превышает 95% при исследовании образцов мокроты с положительными результатами бактериоскопии. Чувствительность снижается до 50–60% при исследовании образцов мокроты с отрицательными результатами бактериоскопии, но с положительными результатами посева [*21–23*]. Амплификационные тесты, разработанные в последнее время, обладают гораздо более высокой чувствительностью при столь же высокой специфичности [*19, 20, 24*].

Главными недостатками методов являются их высокая стоимость, техническая сложность и высокая частота ложноположительных ответов, особенно при работе в полевых условиях [*25, 26*]. В лабораторных условиях тесты могут быть дешевле, но занимают более продолжительное время, весьма трудоемки и требуют высокой квалификации персонала [*19*]. Разработаны и созданы системы с высокой степенью автоматизации, но их начальная стоимость и затраты на эксплуатацию весьма высоки (более 15 долл. США за тест). Именно высокая стоимость наряду с технической сложностью не позволяют в настоящее время применять подобные тесты в странах с ограниченными ресурсами и со значительной распространенностью туберкулеза. Правда, затраты на проведение тестов могут быть доведены до 6 долл. США на исследование. Это делает их проведение экономически оправданным, так как позволяет раньше выявить больных активными формами туберкулеза и быстрее начать их лечение, предупредив тем самым прогрессирование заболевания. Надежды на амплификационные тесты в значительной степени ослабевают в связи с высокой частотой ложноположительных результатов. Недостаточная чувствительность этих тестов при обследовании больных, не выделяющих микобактерии с мокротой, отсутствие количественной оценки результатов и невозможность с их помощью отличить живые возбудители от утративших жизнеспособность — все это также ограничивает их преимущества, которые все же выше информативности бактериоскопических исследований мазков мокроты.

Резюме

Исследование мазков на присутствие КУМ остается недорогим и высокоспецифичным методом выявления и диагностики туберкулеза, требующим, тем не менее, интенсивной лабораторной работы. Однако этот метод оказывается неэффективным у больных со скудным бактериовыделением или без него, а также при внелегочном туберкулезе. Более новые иммунодиагностические тесты стали предметом интенсивных исследований, поскольку они обещают быструю и точную диагностику. Однако для их выполнения необходимы оборудование, материалы и персонал, которые могли быть бы приемлемыми для стран с ограниченными ресурсами. В настоящее время отсутствуют серологические тесты,

которые можно было бы рекомендовать для рутинного применения в клинике. Реакции клеточного иммунитета на антигены туберкулезных микобактерий применимы только в исследовательских учреждениях. Амплификационные тесты весьма перспективны благодаря своей высокой чувствительности, потенциально хорошей специфичности и возможности их постановки непосредственно на патологическом материале, например образцах мокрот. Однако в настоящее время их использование в странах с ограниченными ресурсами остается нереальным из-за высокой стоимости оборудования и материалов, а также в связи с низкой специфичностью при работе в полевых условиях. Ни один из новых методов исследования не дает количественной характеристики бактериовыделения с мокротой. Таким образом, если даже новые, недорогие и достаточно простые методы станут доступными, бактериоскопическое исследование мокроты на КУМ останется необходимым для идентификации и мониторинга больных с наиболее контагиозными и тяжелыми формами туберкулеза.

Литература

1. Hawken M.P. et al. Under-diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis in Nairobi, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:360–363.
2. Daniel T.M., Debanne S.M. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 135:1137–1151.
3. Verbon A. et al. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 148: 378–384.
4. Lyashchenko K. et al. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. *Infection and Immunity*, 1998, 66:3936–3940.
5. Pottumarthy S., Wells V.C., Morris A.J. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38:2227–2231.
6. Somi G.R. et al. Evaluation of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:231–238.
7. Amicosante M. et al. Sensitivity and specificity of a multi-antigen ELISA test for the serological diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:736–740.
8. Zhou A.T. et al. Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38-kilodalton antigen from Mycobacterium tuberculosis in a rapid membrane-based assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1996, 3:337–341.
9. Swaminathan S. et al. Serodiagnosis of tuberculosis in children using two ELISA kits. Indian Journal of Pediatrics, 1999, 66:837–842.
10. Al Zahrani K. et al. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1323–1329.
11. Daniel T.M. et al. Reduced sensitivity of tuberculosis serodiagnosis in patients with AIDS in Uganda. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:33–37.

12. Mazurek G.H. et al. Comparison of whole blood interferon gamma assay with tuberculin testing for detecting Mycobacterium tuberculosis infection. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286:1740–1747.
13. Holden M., Dubin M.R., Diamond P.H. Frequency of negative intermediate-strength tuber culin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506–1509.
14. Al Zahrani K., Al Jahdali H., Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419–1422.
15. Harrison B.D.W., Tugwell P., Fawcett I.W. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975:421–424.
16. Rooney J.J. et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517–521.
17. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63–83.
18. Eisenach K.D. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a poly-merase chain reaction. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:1160–1163.
19. Kambashi B. et al. Utility of nucleic acid amplification techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 5:364–369.
20. Catanzaro A. et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:639–645.
21. Clarridge J.E. et al. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:2049–2056.
22. Abe C. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens by polymerase chain reaction and the gen-probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:3270–3274.
23. Wobester W.R. et al. Evaluation of Roche Amplicor PCR Assay for Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34:134–139.
24. Bradley S.P., Reed S.L., Catanzaro A. Clinical efficacy of the amplified Mycobacterium tuberculosis direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153:1606–1610.
25. Burkardt H.J. Standardization and quality control of PCR analyses. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2000, 38:87–91.
26. Doucet-Populaire F. et al. A blind study of the polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium tuberculosis DNA. Azay Mycobacteria Study Group. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:358–362.
27. Roos B.R. et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 2:235–241.

19. Как могут сотрудничать общественный и частный сектора здравоохранения в выявлении, лечении и в мониторинге случаев туберкулеза?

Т. Фриден (T. Frieden)[1]

Отчетность является фундаментальным принципом борьбы с туберкулезом. В каждом географическом районе имеется специальный работник (окружной или муниципальный специалист по борьбе с туберкулезом), несущий ответственность за быстрое выявление, эффективное лечение и систематический мониторинг больных туберкулезом. Плохая организация лечения в любом из секторов здравоохранения увеличивает риск развития лекарственной устойчивости, распространения туберкулеза и летальных исходов. Специалист по борьбе с туберкулезом должен нести юридическую ответственность за *каждого* больного туберкулезом, а не только за больных, находящихся под наблюдением системы общественного здравоохранения.

Во многих странах доля медицинского обслуживания, предоставляемого учреждениями общественного здравоохранения, постепенно снижается [*1*]. Другими поставщиками медицинской помощи являются благотворительные организации, службы здравоохранения для государственных служащих, застрахованных работников, заключенных, военных и членов их семей. Во многих странах заболевшие туберкулезом первоначально обращаются за консультацией к частнопрактикующим медицинским работникам [*2*]. К их числу относятся врачи с лицензиями или без них, а во многих странах — также более или менее опытные фармакологи, продающие противотуберкулезные лекарственные препараты без рецептов. Пациенты, обращающиеся к подобным специалистам, могут ощущать неудовлетворенность помощью, предлагаемой системой общественного здравоохранения. К сожалению, помощь, оказываемая частниками, часто приводит к запоздалой диагностике туберкулеза, неполноценной и нестандартной терапии, развитию лекарственной устойчивости, распространению инфекции и ненужным расходам пациентов.

До сих пор отсутствует единое мнение о том, как достичь координированности в работе общественного и частного секторов в разных странах. Эффективные программы используют несколько или же все описанные ниже подходы, однако вне зависимости от их выбора предпосылкой успеха остается надежная государственная служба.

---

[1] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

Конкуренция

Определенная степень соперничества является фактором, присутствующим почти во всех программах борьбы с туберкулезом: «Хорошо организованная амбулаторная химиотерапия, особенно бесплатная, будет привлекать больных из самых отдаленных мест» [*3*]. Подобный подход может быть эффективным, если государственные службы бесплатны, доступны, с доброжелательным отношением к пациентам, обладают реальными лечебными возможностями и широко известны как таковые.

Исключение

Иной подход предусматривает исключение частного сектора. Во всех развитых и в некоторых из развивающихся стран предусмотрен запрет на свободную и повсеместную продажу противотуберкулезных средств. В некоторых странах эти препараты доступны только через общественный сектор. Однако лишь в нескольких странах контролируются лекарственные средства, назначаемые врачами. Программы борьбы с туберкулезом должны прилагать попытки запретить свободную продажу противотуберкулезных средств. Однако любые более амбициозные формы запретов требуют политической, культурной и социальной поддержки так же, как и вся надежная служба борьбы с туберкулезом в общественном секторе. Подобные условия существуют в сравнительно немногих районах.

Договоренность

Общественный сектор может согласовывать с частным сектором программу борьбы с туберкулезом. Государство не обеспечивает все виды помощи, а клинические службы могут быть ориентированы на другие источники поддержки здравоохранения. Однако сохраняется ответственность правительства за обеспечение эффективного клинического обслуживания, реально доступного для больных. Четкая контролируемость и определенность играют важную роль в осуществлении успешной договоренности.

Сотрудничество

Некоторые программы предусматривают активное вовлечение частного сектора в борьбу с туберкулезом. Во многих странах общественное здравоохранение и профессиональные группы (например, национальные общества пульмонологов) сотрудничают в выработке стандартов помощи, оказываемой как общественным, так и частным сектором, а также в пересмотре программ обучения в медицинских институтах с целью внесения в них соответствующих согласованных стандартов. Программа города Нью-Йорка по борьбе с туберкулезом иллюстрирует подобный подход. Все врачи города, в том числе и обучающиеся, обеспечиваются компактными справочными руководствами по диагностике и лечению туберкулеза. В этих руководствах имеется информация о том, где и как обслуживать больных туберкулезом. Стандарты помощи в диагностике

и в лечении также широко распространяются на конференциях, лекциях, совещаниях и приводятся в циркулярах. Высококвалифицированные лабораторные службы обеспечивают свободный бесплатный доступ для больных. Частные лаборатории и больницы транспортируют образцы патологического материала для исследования в лаборатории Департамента здравоохранения. Сам Департамент здравоохранения одобряет направление больных в свои пульмонологические клиники и побуждает врачей не приступать к лечению до завершения соответствующих исследований. Департамент также осуществляет наблюдение за лечением больных сотрудниками общественного здравоохранения в качестве услуг для пациентов, частных врачей, если последние назначают стандартную терапию. Кроме того, Департамент обеспечивает бесплатными лекарственными препаратами пациентов, наблюдаемых частными врачами, контролируя при этом соблюдение стандартных схем химиотерапии и непосредственную проверку регулярности приема препаратов. Функционирует «горячая линия», предназначенная для срочных клинических консультаций врачей, а также для специальной информации больных.

Часто все еще сохраняются давние традиции взаимного неуважения между выпускниками медицинских институтов и службами общественного здравоохранения. Подобный антагонизм может быть преодолен только при поддержке, понимании и технической согласованности взаимных усилий.

Отчетность

Отчетность, или учет, имеет решающее значение в эффективности многих аспектов борьбы с туберкулезом [*4*]. Агентства общественного здравоохранения, осуществляющие активный надзор за лабораториями, имеют право отзыва лабораторной лицензии в случаях недостаточности или плохой организации отчетности в ее работе. Это значительно улучшает регистрацию случаев выявления больных с положительными результатами бактериоскопии мазков (с положительными результатами посева мокроты). Фамилии больных с бактериологически подтвержденным диагнозом туберкулеза вносятся в списки, что облегчает мониторинг их лечения. Появляется возможность контролировать и оценивать результаты лечения и исходы у каждого бациллярного больного в каждом из учреждений данного района. Подобный подход должен быть коллегиальным, направленным на поддержку и создавать минимум затруднений для работы лабораторий. Лаборатории могут систематически посылать сведения о туберкулезе и изменениях, произошедших в этой области. Руководители лабораторий могут привлекаться к обсуждению вопросов совершенствования координации посредством консультативных групп, состоящих из руководителей наиболее крупных лабораторий. Подобный подход способен существенно улучшить выявление случаев туберкулеза. Особое внимание следует обращать на усовершенствование знаний врачей о важной роли бактериоскопического исследования мазков мокроты на КУМ в диагностике туберкулеза, а также на контроль качества этих исследований. Внимание общественного здравоохранения следует фокусировать на бактериологически подтвержденных случаях туберкулеза, так как

именно такие больные определяют распространение туберкулеза и летальность от этой инфекции. Система существенно облегчает надзор, поскольку лабораторий значительно меньше, чем врачей.

Программа общественного здравоохранения обязана, как минимум, и сохранять сведения о всех крупных поставщиках медицинской помощи, оказывающих помощь в борьбе с туберкулезом. Всех их следует привлекать к стандартизации методов постановки диагноза, проведению лечения и осуществлению мониторинга. Программа борьбы с туберкулезом, опирающаяся на общественный сектор, оказывается весьма успешной [*5–9*]. По мере роста эффективности государственной службы удается и более надежно проводить мониторинг частной медицинской помощи, осуществлять стандартизацию помощи и точность регистрации. В случаях, когда частные лица придерживаются соответствующей системы медицинской помощи и регистрации, общественные организации могут оказать им полезную поддержку. Таким образом, роль общественного сектора должна сводиться не только лечению, но и к обеспечению высококвалифицированной лечебной помощи во всех секторах, т. е. охватывать всех или почти всех пациентов данной территории.

Литература

1. Health systems: improving performance. *The World Health Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000.
2. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).
3. Styblo K. *Epidemiology of tuberculosis*. Vol. 24. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1984.
4. Frieden T.R., Lerner B.H., Rutherford B.R. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*, 2000, 355:1088–1092.
5. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. China Tuberculosis Control Collaboration. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
6. Khatri G.R., Frieden T.R. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.
7. Marrero A. et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962-97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.
8. Suarez P. et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive controleffort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
9. Tanzania Tuberculin Survey Collaboration. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983-98. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.

Лечение (химиотерапия)

20. Каковы основные этапы в разработке противотуберкулезной химиотерапии?

К. Томен (K. Toman)

1. Открытие в 1940 г. бактериостатического эффекта сульфаниламидных препаратов в опытах на морских свинках, зараженных туберкулезными микобактериями. Было впервые показано, что химиотерапевтический препарат – производное дапсона, известное под названием «промин» (глюкосульфонат натрия) – обладал способностью задерживать развитие безусловно смертельного экспериментального туберкулеза у морских свинок [*1*]. Однако проверка эффективности дапсона и других сульфоновых производных на больных туберкулезом людях дала обескураживающие результаты. В то же время было установлено, что эти препараты являются эффективными при лечении больных лепрой; до сих пор дапсон остается одним из основных антилепрозных препаратов [*2*].
2. В 1944 г. в опытах на экспериментальной модели туберкулеза у морских свинок была обнаружена чрезвычайно высокая эффективность стрептомицина – антибиотика, который незадолго до этого был выделен Ваксманом (Waksman) из почвенных микроорганизмов *Streptomyces griseus*. Вскоре этот препарат был впервые использован для лечения больных людей [*3, 4*] (см. главу 23 «Что является лечебным эффектом, и что считается токсическим действием противотуберкулезных препаратов?»).
3. В 1949 г. было установлено, что пара-аминосалициловая кислота (ПАСК), назначаемая одновременно со стрептомицином, предупреждает развитие лекарственной устойчивости к этому препарату. С тех пор стали безоговорочно считать, что для правильного лечения больных туберкулезом необходимо одновременно использовать сочетание нескольких противотуберкулезных препаратов.
4. Открытие в 1952 г. противотуберкулезной активности изониазида – химического соединения, синтезированного за 40 лет до этого. Именно изониазид остается с момента внедрения во фтизиатрическую практику чрезвычайно важным компонентом всех схем лечения больных туберкулезом благодаря своей высокой эффективности, относительно низкой токсичности и невысокой стоимости.
5. Уже первые результаты клинических испытаний, проведенных в 1956 г. в Мадрасе (в настоящее время Ченнай), убедительно показали, что амбулаторное лечение в домашних условиях обладает очень высокой эффективностью и не приводит к увеличению риска инфицирования людей, имеющих

семейные контакты с больными туберкулезом (см. главу 36 «Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе?»). Эти результаты способствовали радикальному отказу от традиционного санаторного лечения больных туберкулезом и открыли новые перспективы для разработки широкомасштабных национальных программ борьбы с туберкулезом в развивающихся странах.

6. Существенным фактором стало установление того обстоятельства, что значительная часть больных, несмотря на все разъяснения, не принимают назначенные им медикаменты или же нарушают предписанный им режим лечения [*5, 6*]. Обнаружение данного явления подчеркнуло опасность развития и распространения лекарственной устойчивости, но одновременно заставило принять в качестве стандартного положения пункт о необходимости непосредственного контроля за проведением противотуберкулезной химиотерапии.
7. В 1964 г. было доказано, что лечение по прерывистой схеме может быть таким же эффективным, как и ежедневный прием противотуберкулезных препаратов. Это позволило перейти к схемам лечения с полностью контролируемым приемом противотуберкулезных средств (см. главу 27 «Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?» и главу 38 «Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?»).
8. Открытие в конце 1960-х годов рифампицина, вероятно, наиболее эффективного противотуберкулезного препарата [*10*]. Рифампицин – антибиотик широкого спектра действия, применяется преимущественно при лечении туберкулеза. Использование рифампицина способствовало разработке современных высокоэффективных краткосрочных схем лечения.
9. Монументальные работы, проведенные под руководством Британского совета по медицинским исследованиям во многих странах мира, позволили разработать стандартные краткосрочные схемы химиотерапии [*11, 12*]. Эти исследования установили ряд ключевых пунктов, легших в основу разработки современного лечения туберкулеза. Среди этих пунктов следующие:
   - Схемы лечения продолжительностью 6 и 8 мес крайне эффективны в обеспечении высоких показателей излечения при малой частоте рецидивов.
   - Режимы лечения, предусматривающие использование рифампицина, высокоэффективны при краткосрочных схемах химиотерапии, даже у больных с кавернозными процессами и выделением микобактерий по данным бактериоскопии мазков мокроты.
   - Схемы лечения продолжительностью 6 и 8 мес должны непременно включать рифампицин и пиразинамид, однако пиразинамид обычно используется на начальном этапе химиотерапии [*13*].
   - Рецидивы при проведении краткосрочных схем лечения обычно возникают в течение первого года. При проведенной полихимиотерапии эти рецидивы обычно вызваны микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью.

- Назначение многих лекарственных препаратов может сопровождаться минимальной токсичностью.

10. Исследования, проведенные в 1980-х годах и посвященные изучению эффективности схем химиотерапии продолжительностью менее 6 мес, установили высокую частоту рецидивов туберкулеза легких (11–40%) у больных с бактериовыделением по данным бактериоскопии мазков мокроты [*14*].
11. Стандартные и упрощенные прерывистые схемы лечения продолжительностью 6 мес, по материалам массовых исследований, вполне эффективны при условии приема препаратов под непосредственным наблюдением [*15, 16*].

Литература

1. Barry V.C. Development of the chemotherapeutic agent for tuberculosis. In: Barry V.C., ed. *Chemotherapy of tuberculosis.* London, Butterworths, 1964.
2. *WHO Expert Committee on Leprosy*. Fifth report. Geneva, World Health Organization, 1977 (WHO Technical Report Series, No. 607).
3. Schatz A., Bugie E., Waksman S.A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine*, 1944, 55:66–69.
4. Hinshaw H.C., Feldman W.H. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis; a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meeting of Mayo Clinic*, 1945, 20:313–318.
5. Fox W. The problem of self-administration of drugs with particular reference to pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1958, 39:269–274.
6. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 31:307–331.
7. Sbarbaro J.A. The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:326–332.
8. Iseman M.D., Cohn D.L., Sbarbaro J.A. Directly observed treatment of tuberculosis – we can't afford not to try it. *New England Journal of Medicine*, 1993, 338:576–578.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1993, 42:1–8.
10. Sense P. History of the development of rifampicin. *Respiratory and Infectious Disease*, 1983, 5:402–406.
11. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical treatment of short-course (6 months) regime of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 1974, 2:237–248.
12. Fox W., Ellard G.A., Mitchison D.A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S. 231–S. 279.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for

smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.

14. East African and British Medical Research Councils. Controlled trials of 5 short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Lancet*, 1978, 2:334–338.
15. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
16. Khatri G.R., Frieden T.R. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.

21. Как действует противотуберкулезная терапия?

К. Томен (K. Toman)

До открытия противотуберкулезных препаратов лечение больных туберкулезом заключалось, прежде всего, в попытках повысить сопротивляемость организма пациента болезни. Это пытались сделать путем воздействия на местные и общие факторы макроорганизма с помощью традиционных способов (предупреждение чрезмерного физического и умственного напряжения, длительное пребывание в постели, богатая калориями и витаминами диета, искусственный пневмоторакс, торакопластика).

В настоящее время считается, что факторы макроорганизма (см. главу 22 «Какова роль факторов организма-хозяина в патогенезе, предупреждении и в лечении туберкулеза?») играют менее важную роль; решающее значение имеет действие лекарственных препаратов на туберкулезные микобактерии. Другими словами, лечение больных туберкулезом стало исключительно антибактериальным.

Цель лечения туберкулеза заключается в стойком излечении и отсутствии рецидивов процесса путем предотвращения развития лекарственной устойчивости. Поэтому об эффекте лечения необходимо судить не по анатомическому заживлению очагов поражения, а по их «стерилизации» или, по крайней мере, по исчезновению туберкулезных микобактерий из мокроты. *Mycobacterium tuberculosis* являются медленнорастущими аэробными микроорганизмами, способными длительное время оставаться в дремлющем состоянии. Потому лечение должно проводиться многими лекарственными препаратами и достаточно продолжительно, чтобы предотвратить опасность развития рецидивов и лекарственной устойчивости возбудителя. Эффективность проводимой химиотерапии определяется, главным образом, бактериологическими и фармакологическими факторами, а также факторами макроорганизма (анатомическими и биохимическими).

Бактериологические факторы

Количественный фактор

Количество туберкулезных микобактерий в очагах поражения варьируется в значительной степени и зависит, прежде всего, от типа поражения. Согласно результатам исследования резецированных участков легких от нелеченых больных [*1*] число бактерий в каверне средних размеров, сообщающейся с просветом бронха, составляет около 10^8 (100 млн), в то время как в инкапсулирован-

ном фокусе такого же размера, не имеющем сообщения с просветом бронха, находится всего лишь около 10^2 (100) бактерий. (Количество бактерий может быть также очень небольшим во внелегочных очагах поражения при туберкулезе кожи, лимфатических узлов, мозговых оболочек и костей). Чем большее количество бактерий присутствует в очаге, тем выше вероятность того, что еще до начала лечения среди них имеются устойчивые мутанты (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам?» и главу 45 «Какое количество устойчивых к лекарственным препаратам туберкулезных микобактерий можно обнаружить в мокроте пациентов, которые никогда ранее не получали противотуберкулезную химиотерапию?»). Этот факт следует иметь в виду при выборе схемы лечения больного.

Метаболический фактор

Лекарственные препараты оказывают бактерицидное действие только на непрерывно размножающиеся бактерии, обладающие активным метаболизмом. Однако в каждой бактериальной популяции имеются микроорганизмы, у которых обменные процессы очень заторможены. Угнетение метаболизма у части бактерий может происходить из-за чрезмерно кислой реакции (низкой pH) среды; другие микроорганизмы находятся в дремлющем состоянии большую часть времени и растут (если вообще растут) только в течение очень коротких периодов. Большинство лекарственных препаратов не действуют на подобные микроорганизмы; только рифампицин и пиразинамид могут повреждать их в определенных условиях. Эти микроорганизмы сохраняют жизнеспособность даже в присутствии таких высокоактивных препаратов, как изониазид и стрептомицин, оставаясь чувствительными к этим лекарствам. Подобное состояние называют «персистированием», сами бактерии – «персисторами». Этот феномен в определенной степени объясняет, почему в процессе лечения погибают не все туберкулезные бактерии и почему бактерии, устойчивые к лекарственным препаратам, выделяются еще какое-то время с мокротой. Рецидивы туберкулеза, обусловленные устойчивыми формами туберкулезных микобактерий, по окончании курса лечения, а также эндогенная реактивация патологического процесса могут быть обусловлены бактериями, которые в течение длительного времени сохранялись в резидуальных очагах в дремлющем состоянии.

Факторы окружающей среды

Анатомический фактор

Особенности тканей, в которых находят убежище туберкулезные микобактерии, могут оказывать влияние на действие противотуберкулезных препаратов. Не все лекарственные средства способны проникать во все ткани и клетки или проходить через биологические мембраны, в том числе и через гематоэнцефалический барьер. Изониазид, рифампицин и пиразинамид легко проникают через биологические мембраны, в то время как стрептомицин не может прони-

кать во многие клетки. Вследствие этого стрептомицин обладает значительно меньшей эффективностью по отношению к микроорганизмам, располагающимся внутриклеточно, чем по отношению к внеклеточным бактериям [*2, 3*]. В организме больного человека, особенно в кавернах, большинство туберкулезных микобактерий расположены внеклеточно [*4*].

Биохимический фактор

Кислотность окружающей среды (величина pH) тканей и парциальное давление кислорода (pO_2) являются наиболее важными факторами, влияющими на противомикробную активность лекарственных препаратов. Все противотуберкулезные препараты бактерицидного действия обладают высокой эффективностью при нейтральной реакции среды, что имеет место в стенке каверны. Однако стрептомицин проявляет наибольшую активность в слабощелочной среде, характерной для внеклеточного пространства. В отличие от этого пиразинамид действует преимущественно в кислой среде, которая имеется внутри клеток. До сих пор мало известно о факторах, которые вызывают у бактерий состояние персистирования. Высказываются предположения, что спящие микроорганизмы сохраняют жизнеспособность внутри клеток или в некротических тканях старых инкапсулированных очагов поражения, которые не сообщаются с просветом бронхов. В таких местах реакция среды обычно кислая, а парциальное давление кислорода снижено. Важная роль такого фактора, как pO_2, доказывается присутствием лишь небольших количеств туберкулезных микобактерий в осумкованых внелегочных очагах.

Фармакологические факторы

Дозировка

Не вызывает сомнений очевидное положение о том, что противотуберкулезные препараты больному следует давать в таких дозах, которые обеспечивают достижение ингибирующей концентрации в месте локализации бактерий. Однако поддержание такой концентрации на постоянном уровне отнюдь не является необходимым. Напротив, изучение влияния дозировки изониазида на его уровень в сыворотке крови [*4*] показало, что наибольшее значение для достижения эффекта имеет максимальная («пиковая») концентрация этого препарата. Например, при назначении 400 мг изониазида один раз в день терапевтическая эффективность препарата была выше, чем при введении той же дозы в два приема с 12-часовыми интервалами [*4*].

Комбинации лекарственных средств

Режимы лечения должны предусматривать получение больными трех или большего числа препаратов, особенно в начальной фазе лечения (см. главу 24 «Что является целью начальной интенсивной фазы двухфазовой химиотерапии?»). Если в очагах поражения у больных содержится большое количество туберкулезных

микобактерий, то схема химиотерапии должна включать не менее двух препаратов, к которым эти микроорганизмы сохраняют чувствительность. В противном случае весьма вероятна неудача лечения из-за развития лекарственной устойчивости (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к противотуберкулезным препаратам?» и главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?»). В первые годы, когда только начинали применять химиотерапию, больным назначали один препарат, а при неудовлетворительных результатах такой терапии это лекарство заменяли другим или добавляли второй препарат. В результате у таких больных развивались хронические формы туберкулеза, а возбудители приобретали устойчивость ко всем препаратам, которые были использованы в процессе лечения. Таким образом, никогда не следует проводить лечение туберкулеза одним-единственным препаратом или добавлять одно из лекарственных средств при неэффективности прежней схемы терапии.

Фактор «лаг-периода»

Опыты *in vitro* показали, что при кратковременном (6–24 ч) воздействии на возбудители туберкулеза противотуберкулезными препаратами и последующем переносе этих микроорганизмов на питательную среду без таких веществ бактерии, сохранившие жизнеспособность, спустя несколько дней начинали вновь расти. Этот интервал называют «лаг-периодом», а его продолжительность варьируется в зависимости от вида противотуберкулезного препарата, его концентрации, а также от длительности экспозиции. (О проблеме лаг-периода после «пульсирующего» воздействия различными препаратами на туберкулезные микобактерии говорится в главе 27 «Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?»). Способность вызывать лаг-период была изучена у всех противотуберкулезных препаратов. Цель исследований заключалась в определении возможности их применения для лечения больных по прерывистым схемам. Однако некоторые препараты не вызывали этот феномен, поэтому бактерии начинали размножаться сразу же после того, как прекращалось действие этого вещества. Создается впечатление, что такие препараты обладают только бактериостатическим действием и непригодны для использования в прерывистых схемах лечения.

Литература

1. Canetti G. *The tubercle bacillus in pulmonary lesion of man; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis.* New York, Springer, 1955.
2. Furesz S. et al. Rifampicin: a new rifamycin. 3. Absorption, distribution, and elimination in man. *Arzneimittelforschung*, 1967, 17:534–537.
3. Mitchison D.A. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322–331.
4. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.

22. Какова роль факторов организма-хозяина в патогенезе, предупреждении и в лечении туберкулеза?

М. Иадемарко (M. Iademarco)[1],
М. Райчлер (M. Reichler)[2]

Существует постоянное сохраняющееся на протяжении всей жизни взаимодействие таких факторов, как окружающая среда, состояние здоровья и генетические особенности. В аспекте туберкулезной инфекции наиболее важными факторами организма-хозяина (макроорганизма) в этом динамическом процессе являются возраст, состояние питания, психические и физические стрессы, сопутствующие заболевания, социальные причины, доступность медицинской помощи и, вероятно, генетические особенности (включая половую принадлежность).

До начала применения химиотерапии лечение больных туберкулезом было направлено в значительной мере на усиление сопротивляемости организма-хозяина [*1, 2*]. Считалось, что специальные диеты и покой должны улучшить иммунную защиту макроорганизма. Основное значение среди клинических методов, направленных на ограничение процесса и его излечение, придавали строгому постельному режиму и способам коллапса легкого, в том числе искусственному пневмотораксу, пневмоперитонеуму, торакопластике и пломбировке. С появлением и развитием химиотерапии эти методы в основном стали достоянием истории. Кроме того, существенные достижения науки расширили наши представления о биологических принципах, заложенных в основе иммунных реакций человеческого организма на туберкулезную инфекцию.

Состояние здоровья конкретного индивидуума можно рассматривать как одну из важнейших доминант, определяющих риск прогрессирования туберкулезной инфекции. В табл. 25 иллюстрируется частота развития туберкулеза у лиц с положительными туберкулиновыми реакциями в процессе последующего наблюдения. В табл. 26 отражен относительный риск заболевания у лиц с некоторыми клиническими характеристиками. Повышенная вероятность возникновения туберкулеза имеется у взрослых мужчин, что может быть обусловлено целым комплексом биологических и социальных факторов [*3*]. Стресс и характер пита-

[1] Заместитель директора по науке Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, ТБ и БППП Центра профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

[2] Специалист по здравоохранению Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, ТБ и БППП Центра профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

Таблица 25

Частота заболевания туберкулезом у лиц с положительными реакциями на туберкулин, роль отдельных факторов риска[a]

Фактор риска	Случаи туберкулеза на 1000 человеко-лет
Недавняя туберкулезная инфекция:	
инфицирование менее 1 года тому назад	12,9
инфицирование 1–7 лет тому назад	1,6
Туберкулезная инфекция более 2 лет тому назад	0,7
ВИЧ-инфекция	35,0–162
Употребление наркотических средств (инъекции)	
ВИЧ-сероположительные	76,0
ВИЧ-сероотрицательные или неизвестно	10,0
Силикоз	68
Изменения на рентгенограммах, характерные для перенесенного в прошлом туберкулеза	2,0–13,6
Отклонение массы тела от стандартной	
меньше нормы на 15% или более	2,6
меньше нормы на 10–14%	2,0
меньше нормы на 5–9%	2,2
отклонение от стандарта до 5%	1,1
избыток на 5% и более	0,7

[a] Источник: пункт *8* в списке литературы, перепечатано с разрешения.

ния также могут оказывать существенное влияние на клинические проявления и течение туберкулеза [*4, 5*].

Физические и химические характеристики верхних и нижних отделов дыхательных путей формируют первую линию защиты организма от ингалированных микобактерий. Если защитные возможности этой линии оказывается недостаточными, то следующей линией обороны становятся макрофаги. Если и они не в состоянии убить возбудителя, то начинается размножение бактерий внутри этих клеток. Живые микроорганизмы могут распространяться с током крови, в борьбу с инфекцией вовлекаются лимфоциты, происходит высвобождение антигенов, начинают вырабатываться лимфокины и затем формируются туберкулезные бугорки. Хотя антитела к материалам туберкулезных бактерий обнаруживаются в крови [*6*], но основным показателем способности макроорганизма противостоять переходу инфицирования в заболевание туберкулезом являются реакции, опосредованные Т-лимфоцитами [*7*].

Таблица 26

***Относительный риск*[а] *развития туберкулеза в зависимости от некоторых клинических состояний*[б]**

Клиническое состояние	Относительный риск
Трансплантация органа: почка	37
Силикоз	30
Межкишечное соустье	27–63
Трансплантация органа: сердце	20–74
Карцинома головы или шеи	16
Хроническая почечная недостаточность/гемодиализ	10,0–25,3
Гастрэктомия	2–5
Сахарный диабет	2,0–4,1

[а] Относительно контрольной группы вне зависимости от известного контакта с больными туберкулезом и от характера чувствительности к туберкулину.
[б] Источник: пункт *8* в списке литературы, перепечатано с разрешения.

Выделяют два приобретенных иммунных процесса, противодействующих развитию туберкулеза. Первый из них состоит в способности активированных лимфокинами макрофагов убивать микобактерии туберкулеза, расположенные внутриклеточно. Второй механизм заключается в разрушении цитолитическими Т-лимфоцитами макрофагов, содержащих микобактерии туберкулеза. Последний механизм представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Он также лежит в основе положительных ответов инфицированного макроорганизма на внутрикожное введение материала микобактерий (очищенного протеина производного микобактерий или туберкулина PPD). Баланс между размножением микобактерий и реакциями организма-хозяина со временем и определяет, перерастет ли инфекция в клинически выраженное заболевание [*9*].

Инфицирование ВИЧ, как уже доказано, играет решающую роль в способности организма-хозяина противостоять перерастанию туберкулезной инфекции в заболевание. Восприимчивость ВИЧ-инфицированных лиц к развитию клинически выраженных форм туберкулеза непосредственно связана с их иммунологическим статусом. На ранних этапах ВИЧ-инфекции развитие туберкулеза нередко сопровождается образованием каверн, в мокроте обнаруживается большое количество микобактерий. Это состояние в значительной степени отражает усилия иммунной системы организма-хозяина сдержать развитие болезни путем разрушения легочной паренхимы и концентрации большого числа микробактерий в образующихся таким образом кавернах. Прогрессирование ВИЧ-инфекции и снижение числа CD4-лимфоцитов ослабляет эффективность этих защитных механизмов. Формирование каверн выражено

слабее, а количество микобактерий в мазках мокроты уменьшается. В то же время более частыми становятся диссеминированные формы туберкулеза. ВИЧ-инфекция повышает вероятность заражения туберкулезом и ускоряет переход состояния инфицирования в клинически выраженное заболевание. Так, у больных, госпитализированных по поводу СПИДа, средняя продолжительность периода от экспозиции к источнику туберкулезной инфекции (по данным бактериоскопии мазков мокроты) до развития выраженного туберкулеза составляет около 12 нед. [*10*].

Вероятность существования генетических компонентов, определяющих иммунологическую реакцию макроорганизма на туберкулезную инфекцию, была подкреплена при эпидемиологических исследованиях. Исследования у монозиготных и гетерозиготных близнецов, проведенные в 1978 г., дали первые убедительные доказательства того, что восприимчивость к туберкулезу может иметь врожденный характер [*11*]. Количество вероятных генов подобной восприимчивости недавно было идентифицировано. К их числу относятся гены, кодирующие ассоциированный протеин естественной устойчивости – 1, рецептор интерферона-γ, рецептор витамина D и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)DQB1 [*11–16*]. Особенности HLA-генотипа также ассоциируются с повышенной опасностью прогрессирования туберкулезной инфекции, развитием тяжелых форм туберкулеза и недостаточной эффективностью противотуберкулезной терапии [*14*].

Приведенные наблюдения в отношении иммунных реакций макроорганизма служат обоснованием для дальнейших усиленных исследований, обещающих обеспечить новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза и в итоге к проведению вакцинации.

Литература

1. Fox W. The John Barnwell Lecture. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1968, 97:767–790.
2. Tyrrell W.F. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821–823.
3. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:96–104.
4. Cegielski J.P., Kohlmeier L., Cornoni-Huntley J. Malnutrition and tuberculosis in a nationally representative cohort of adults in the United States, 1971–1987. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 53:152–157.
5. Scrimshaw N.S., Taylor C.E., Gordon J. *Interactions of nutrition and infection*. Geneva, World Health Organization, 1968:60–144 (WHO Monograph Series, no. 57).
6. Hussain R. et al. Selective increases in antibody isotypes and immunoglobulin G subclass responses to secreted antigens in tuberculosis patients and healthy household contacts of the patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1995, 2:726–732.

7. Ellner J.J. Review: the immune response in human tuberculosis - implications for tuberculosis control. *Journal of Infectious Disease*, 1997, 176:1351–1359.
8. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S. 221–S. 247.
9. Orme I.M. Induction of nonspecific acquired resistance and delayed-type hypersensitivity, but not specific acquired resistance in mice inoculated with killed mycobacterial vaccines. *Infection and Immunity*, 1988, 56:3310–3312.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40:585–591.
11. Comstock G.W. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 117:621–624.
12. Bellamy R. et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:640–644.
13. Bellamy R. et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:721–724.
14. BrahmajothiVet al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. *Tubercle*, 1991, 72:123–132.
15. Goldfeld A.E. et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:226–228.
16. Newport M.J. et al. A mutation in the interferon-g-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1941–1949.

23. Что является лечебным эффектом и что считается токсическим действием противотуберкулезных препаратов?[1]

Т. Фриден (T. Frieden)[2], М. Эспинал (M. Espinal)

Определение и измерение лечебного действия, а также токсичности каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности сопряжено с определенными трудностями, поскольку лечение почти всегда проводится сочетаниями нескольких из них. Если же два препарата или более назначаются одновременно, то синергизм или же антагонизм их взаимодействия как друг с другом, так и с макроорганизмом почти невозможно полностью приписать какому-либо из этих лекарственных средств. Многие ценные сведения были получены при исследованиях в условиях эксперимента, однако данные, полученные *in vitro* или в опытах на животных, нельзя безоговорочно переносить на человека.

Изониазид

Изониазид представляет собой гидразид изоникотиновой кислоты – химическое вещество, впервые синтезированное в Праге в 1912 г. Однако его противотуберкулезная активность была обнаружена лишь в 1952 г. С этого времени изониазид прочно занял место в ряду наиболее эффективных химиопрепаратов для лечения больных туберкулезом. Изониазид активен только в отношении туберкулезных микобактерий; на другие микроорганизмы он не действует. Он быстро проникает во все ткани и органы, а его противотуберкулезная активность не зависит от pH среды. Благодаря высокой активности, низкой токсичности, небольшому объему дозы и невысокой стоимости именно изониазид стали чаще всего использовать для лечения больных туберкулезом. Этот препарат также применяют при профилактической терапии латентной туберкулезной инфекции с целью предотвратить ее прогрессирование и развитие клинически выраженной формы туберкулеза (см. главу 51 «Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом?»).

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

[3] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Изониазид назначают перорально; при ежедневном приеме его суточная доза составляет 5 (4–6) мг/кг, т. е. обычно 300 мг. При приеме 3 раза в неделю суточную дозу для больных с массой тела 40–60 кг увеличивают до 10 (8–12) мг/кг, т. е. больной однократно принимает 450–600 мг лекарства. При схеме лечения 2 раза в неделю доза изониазида возрастает до 15 (13–17) мг/кг. Суточную дозу изониазида не следует дробить на несколько меньших доз, так как было доказано, что при лечении этим препаратом гораздо важнее добиться создания в сыворотке крови высокой пиковой концентрации, нежели длительно поддерживать ингибирующий ее уровень [*1*].

Продолжительность периода, в течение которого в тканях и биологических жидкостях больного обеспечивается необходимая концентрация изониазида, зависит от скорости инактивации препарата. Изониазид метаболизируется в тканях преимущественно ацетилированием. Скорость этого процесса различна у разных индивидуумов, но постоянна у каждого больного – она определяется в основном генетическими факторами. Всех больных можно разделить на две группы – медленных и быстрых инактиваторов («ацетиляторов») изониазида.

Побочные реакции

Периферическая нейропатия является наиболее частым проявлением токсичности при лечении изониазидом. Риск ее возникновения наиболее вероятен у лиц, инфицированных ВИЧ. Парестезии бывают самым ранним симптомом этой побочной реакции, позднее появляются колющие боли и чувство жжения в стопах, а затем в кистях. Если не принимать мер, побочные реакции усиливаются и могут доставлять больному большие неприятности. Частота развития нейропатии находится в прямой зависимости от величины дозы препарата. Нейропатии чаще возникают у медленных инактиваторов изониазида, у больных диабетом, уремией, у истощенных больных, а также у лиц, ежедневно употребляющих алкоголь.

Проявления нейротоксичности изониазида можно предупредить с помощью пиридоксина (витамина B_6) в относительно небольших дозах (10 мг/сут). Пиридоксин оказывает также и терапевтический эффект при нейропатии, индуцированной приемом изониазида. Однако высокие дозы пиридоксина хотя и являются эффективными, но могут снизить бактерицидную активность изониазида [*2*]. Некоторые больные жалуются на легкие головные боли, сонливость и недомогание, особенно после приема повышенных доз изониазида при прерывистых схемах лечения. Эти нарушения чаще всего устраняются после изменения времени приема препарата и разъяснения.

Изониазид способен вызывать реакции гепатотоксического характера. Чаще всего они отмечаются у мужчин в возрасте старше 35 лет, особенно если одновременно назначаются и другие препараты, обладающие токсическим влиянием на печень. Гепатотоксические нарушения, вызванные изониазидом, вполне обратимы, если этот препарат своевременно отменен. В некоторых случаях возможен фатальный исход [*3, 4*]. Токсический психоз и генерализованные эпилептические судороги могут иногда возникать как у медленных, так и у быстрых инактиваторов изониазида.

Изониазид повышает концентрацию фенитоина и карбамазепина в сыворотке крови. Антацидные препараты, содержащие гидроксид алюминия, затрудняют абсорбцию изониазида.

Рифампицин

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, впервые синтезированный в 1965 г. обладает высокой активностью в отношении туберкулезных микобактерий. Исследованиями *in vitro* и *in vivo* была показана исключительно высокая бактерицидная активность рифампицина и возможность его использования для лечения по прерывистой схеме [*5–7*]. После перорального приема в нетоксических дозах концентрация рифампицина в сыворотке крови примерно в 100 раз превышала ингибирующую концентрацию препарата. Поэтому сразу же после появления рифампицина возникла надежда, что при его использовании удастся сократить продолжительность лечения [*8*]. Среди диких штаммов туберкулезных микобактерий частота выявления мутантов, резистентных к рифампицину ($1:10^8$), оказалась значительно ниже, чем мутантов, резистентных к изониазиду ($1:10^6$).

Рифампицин является ключевым компонентом современной химиотерапии туберкулеза и единственным наиболее важным препаратом при краткосрочной схеме лечения. Его назначают перорально, обычная суточная доза равна 10 (8–12) мг/кг (максимум 600 мг) 3 или 2 раза в неделю. Предпочтительно принимать рифампицин за 30 мин до еды, поскольку всасывание препарата замедляется при его смешивании с пищей.

Побочные реакции

Большинство пациентов хорошо переносят лечение рифампицином, назначаемым в рекомендуемых в настоящее время дозировках. В отличие от других лекарственных средств рифампицин чаще вызывает побочные реакции не при ежедневном приеме, а при прерывистой схеме лечения. Более того, опасность осложнений возрастает по мере удлинения интервалов между приемами отдельных доз: токсические реакции чаще всего наблюдаются при приеме препарата 1 раз в неделю.

Побочные реакции при схемах лечения, рекомендованных в настоящее время, бывают незначительными и отмечаются редко. В отдельных случаях возможны тяжелые гепатотоксические явления с холестазом. Прием рифампицина может вызвать окрашивание в оранжевый цвет физиологических секретов/жидкостей, в том числе мочи, кала, слез и пота. Возможно окрашивание также и мягких контактных линз.

Нарушения, чаще всего отмечавшиеся при прерывистой схеме лечения, были следующими:

- «Кожный» синдром, проявляющийся гиперемией кожи и/или зудом, с появлением сыпи или без высыпаний, и затрагивающий кожу лица и волосистой части головы; нередко при этом наблюдалось покраснение глаз и повышенное слезотечение.

- Абдоминальный синдром, проявляющийся болями в животе и тошнотой, иногда сопровождающейся рвотой и реже – диареей.
- «Гриппоподобный» синдром в виде повышения температуры, озноба, общей слабости, головной боли и болей в костях.
- Респираторный синдром (регистрировался редко), проявляющийся одышкой и иногда сопровождающийся коллапсом и шоком.
- Пурпура и другие более редкие реакции, например острая гемолитическая анемия, шок и поражение почек с нарушением их функции или почечной недостаточностью.
- Повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови (нередкий, но быстро проходящий признак, даже если больные не прекращали прием препарата) и гепатотоксичность.

Как правило, первые четыре синдрома развивались через 2–3 ч после приема одной утренней дозы рифампицина. У многих больных одновременно отмечали несколько синдромов. Побочные реакции со стороны кожи появлялись обычно уже в течение первого месяца приема рифампицина. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта развивались в первые 6 мес и чаще наблюдались при прерывистой схеме химиотерапии. Гриппоподобный синдром регистрировался только при прерывистой схеме лечения и развивался в период с 3-го по 5-й мес лечения [*5*].

Лечение побочных реакций на рифампицин [*9–11*]

Примерно у половины больных с побочными реакциями на рифампицин никаких существенных корректив вносить в схему лечения не требуется. Кожный синдром нередко заканчивается спонтанным выздоровлением и требует проведения только симптоматической терапии. Иногда приходится менять схему лечения, особенно если развитие данной побочной реакции связано с другим осложнением, например с генерализованной реакцией гиперчувствительности. При абдоминальном синдроме, если он не сочетается с другими, требуется только симптоматическое лечение. В случаях, когда больной в соответствии с данными ему рекомендациями принимал лекарства натощак, побочные реакции могут исчезнуть, если рифампицин принять после небольшого количества пищи.

Нетяжелый гриппоподобный синдром не требует изменения схемы лечения; обычно он бывает отражением иммунологических сдвигов. Если же симптомы его сохраняются, то может потребоваться переход на ежедневный прием препарата.

Лечение больных с респираторным синдромом следует проводить с определенной осторожностью, так как у них иногда может развиться шок с неожиданным падением систолического давления и анурией. В таких случаях требуется немедленная госпитализация. Если шок сопровождается развитием почечной недостаточности (редко), следует прекратить прием рифампицина и никогда больше не пытаться применять этот препарат. В равной мере это относится и к случаям гемолитической анемии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что побочные реакции на рифампицин, если они не проходят спонтанно, обычно могут быть купированы путем

снижения дозы препарата и сокращения интервалов между приемом отдельных доз, например ежедневный прием вместо трех раз в неделю. Побочные реакции после этого обычно прекращаются или становятся настолько слабыми, что они не требуют никаких специальных мероприятий (см. главу 31 «Каковы наиболее обычные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов первого ряда и какова процедура возобновления приема препаратов?»).

Появление пурпуры требует немедленной отмены рифампицина и запрещения его приема в будущем, даже в минимальных тестовых дозах. Количество тромбоцитов в крови после этого нормализуется в течение нескольких дней.

Повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, не сопровождающееся клинической симптоматикой, весьма часто отмечается у больных, получающих рифампицин. Обычно эти сдвиги нормализуются спонтанно. Выраженный гепатит развивается редко. Появление явных признаков лекарственного гепатита требует отмены приема всех потенциально токсичных для печени препаратов вплоть до ликвидации всех клинических и биохимических симптомов гепатита. Последующая терапия при ее необходимости может проводиться препаратами, не оказывающими токсического влияния на печень. Это стрептомицин, этамбутол, фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, выделяющегося через печень). После ликвидации симптомов гепатита лечение противотуберкулезными препаратами может быть возобновлено путем фазового их присоединения.

Рифампицин усиливает активность цитохрома p450 в печени, в результате чего снижается уровень ряда препаратов в сыворотке крови. Это относится к противогрибковым агентам, кортикостероидам, варфарину и пероральным гипогликемическим средствам. Кроме того, рифампицин подавляет активность ингибиторов протеаз и ингибиторов ненуклеозидных обратных транскриптаз, используемых при лечении ВИЧ-инфекции [*12*]. Подобное взаимодействие способно вызвать быстрое развитие устойчивости штаммов ВИЧ к ингибиторам протеаз. Рифампицин снижает эффект действия пероральных контрацептивов [*13*], поэтому пациенток следует ориентировать на прием негормональных контрацептивов во время лечения рифампицином и в течение 1 мес после его завершения.

Разработаны и применяются более новые производные рифампицина. Рифабутин обладает такой же, как и рифампицин, активностью в отношении микобактерий туберкулеза, но этот препарат имеет более длинный период полувыведения и в меньшей степени влияет на фармакокинетику некоторых антиретровирусных средств [*14*].

Рифапентен является производным рифампицина с таким же, как и рифампицин, действием на микобактерии туберкулеза [*15*]. Этот препарат длительнее задерживается в крови, изучение его свойств продолжается. Штаммы микобактерий, устойчивые к рифампицину, чаще всего, но не во всех случаях, устойчивы также к рифабутину и к рифапентену.

Пиразинамид

Стерилизующее действие пиразинамида на микобактерии туберкулеза было обнаружено в отношении возбудителей, расположенных внутри макрофагов.

Такому действию способствовали медленный рост возбудителей и низкая pH окружающей среды. Таким образом, пиразинамид оказался способен убивать туберкулезные микобактерии, на которые другие противотуберкулезные лекарства не оказывали эффективного действия.

Способность пиразинамида заметно сокращать продолжительность лечения больных сделала его составным компонентом современных укороченных схем химиотерапии. Пиразинамид назначают перорально, обычная суточная доза составляет 25 (20–30) мг/кг. При прерывистой схеме лечения доза достигает 35 (30–40) мг/кг 3 раза в неделю или 50 (40–60) мг/кг 2 раза в неделю.

Побочные реакции

Пиразинамид при назначениях в дозировках, рекомендуемых в настоящее время, редко вызывает токсические реакции. Тем не менее возможно развитие токсических изменений со стороны печени при использовании высоких доз препарата. Боли в суставах относятся к обычным побочным эффектам, они отмечаются при ежедневном приеме препарата чаще, чем при проведении прерывистого лечения. Артралгия может быть устранена с помощью ацетилсалициловой кислоты, иных анальгетиков или противовоспалительных средств и не становится поводом для отмены пиразинамида. Приступы болей типа классической подагры возникают редко, их купируют назначением колхицина. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови часто возрастает на фоне лечения пиразинамидом, но при отсутствии клинической симптоматики эти сдвиги не требуют коррекции.

Более тяжелые признаки гепатотоксичности отмечены при сочетанном назначении пиразинамида и рифампицина [*16*].

Иногда могут наблюдаться реакции гиперчувствительности, например, повышенная температура или сыпь, а также другие кожные проявления.

Этамбутол

Этамбутол – это синтетический препарат, отличающийся по своей химической структуре от других противотуберкулезных средств. Он эффективен против *M. tuberculosis* и некоторых других микобактерий (например, *M. kansasii*), но не действует на другие бактерии или грибы. Этамбутол оказывает преимущественно бактериостатическое действие.

Этот препарат принимают перорально, его суточная доза равна 15 (15–25) мг/кг в при ежедневном назначении, 30 (25–35) мг/кг при схеме лечения 3 раза в неделю и 45 (40–50) мг/кг – при схеме лечения 2 раза в неделю.

Побочные реакции

Прием этамбутола может приводить к развитию ретробульбарного неврита, проявляющегося различными нарушениями зрения – снижением остроты зрения, расплывчатостью, нарушениями цветоощущения (красный – зеленый

цвета) и выпадением полей зрения (центральная скотома, дефекты периферического зрения). Однако появление этих побочных реакций, по-видимому, связано с дозировкой препарата и возникает весьма редко, если ежедневная доза не выше 15 мг/кг [*17, 18*]. Каждого больного, принимающего этот препарат, следует предупредить, что при появлении каких-либо расстройств зрения необходимо сразу же обратиться за консультацией к офтальмологу. Нарушения зрения полностью проходят через несколько недель после отмены препарата, однако продолжение приема этамбутола может вызывать перманентные поражения зрительного нерва. Этамбутол обычно не применяется у маленьких детей, острота зрения которых не может быть надежно проверена.

Быстрое разрушение этамбутола в районах с тропическим климатом требует его хранения в условиях, предотвращающих поглощение им влаги.

Стрептомицин

Стрептомицин был выделен Ваксманом (Waksman) в 1943 г. из почвенных микроорганизмов. В настоящее время он используется в виде сульфата и выпускается в виде порошка во флаконах. Вводят стрептомицин внутримышечно. Суточная доза 0,75–1,0 г (12–18 мг/кг); назначается он в виде одной инъекции 2 или 3 раза в неделю. У больных пожилого возраста или при массе тела менее 35 кг доза стрептомицина 0,5 г дает такой же эффект, но менее токсична.

Максимальная концентрация стрептомицина в сыворотке крови достигается через 1 ч после введения и удерживается выше бактериостатического уровня в течение многих часов.

Стрептомицин не проникает через клеточные стенки или неизмененные биологические мембраны (например, через мозговые оболочки или плевру), если только последние не повреждены воспалительным процессом (см. главу 21 «Как действует противотуберкулезная терапия?»). Препарат выводится почти полностью через почки. В организме больных с нарушениями функции почек стрептомицин может аккумулироваться и оказывать токсическое действие.

Побочные реакции

Основное побочное действие стрептомицина, помимо реакций гиперчувствительности, проявляющихся лихорадкой и сыпью (см. главу 31 «Каковы наиболее обычные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов первого ряда и какова процедура возобновления приема препаратов?»), выражается в повреждении вестибулярного аппарата и в потенциальной ототоксичности. Степень риска пропорциональна дозе препарата и возрасту больного (старше 40 лет). Токсическое действие выражается головокружением и атаксией, а также снижением или потерей слуха. Самый простой способ обнаружить атаксию – это предложить больному пройти вдоль прямой линии с закрытыми глазами. Если больной идет менее уверенно, чем с открытыми глазами, значит, у него имеется атаксия. Если больной пожаловался на головокружение, то стрептомицин следует отменить или дозу его снизить. После этого

отмеченные нарушения могут исчезнуть. Если же лечение продолжается, то нарушения со стороны вестибулярного аппарата и слуха могут усугубиться или стать постоянными. Риск развития таких осложнений наиболее высок у больных с нарушениями функции почек. Возможно развитие нефропатии преимущественно у пациентов с ранее имевшимися поражениями почек. Подобные нарушения обычно полностью проходят при своевременной отмене стрептомицина.

Вскоре после инъекции стрептомицина могут наблюдаться транзиторные и слабые побочные реакции, например онемение губ и звон в ушах.

Назначение стрептомицина противопоказано во время беременности, так как существует риск повреждения этим препаратом VIII пары черепных нервов у плода. Кроме того, стрептомицин относится к числу препаратов, оказывающих блокирующее действие на нервно-мышечную проводимость, особенно во время наркоза. Поэтому его не следует назначать больным с тяжелыми формами миастении.

Стерильность при введении стрептомицина так же обязательна, как и при всех инъекционных процедурах.

Тиоацетазон

Эффективность и токсичность этого препарата подробно рассмотрена далее (см. главу 32 «Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиацетазоном?»).

Тиоацетазон назначают перорально, его обычная доза – 2,5 мг/кг в сутки, препарат не дает эффекта при прерывистой схеме лечения. Тиоацетазон, назначенный в дозе 150 мг однократно, обладает такой же токсичностью, как и ПАСК. Побочные реакции при лечении тиоацетазоном проявляются сыпью, желтухой и обратимым угнетением костного мозга. Кожные реакции, вызванные тиоацетазоном, бывают тяжелее, чем при приеме какого-либо другого противотуберкулезного препарата. Если в таких случаях лечение тиоацетазоном не прервать, то у больного может развиться эксфолиативный дерматит или синдром Стивенса – Джонсона. Большинство серьезных побочных реакций наблюдались в течение первых 4–6 недель химиотерапии.

Токсичность тиоацетазона была изучена в крупномасштабном исследовании, проведенном двойным слепым методом (см. главу 32 «Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиацетазоном?»). Плохая переносимость препарата отмечена китайцами, жителями Сингапура и Гонконга – Специального административного района Китая, но в то же время побочные реакции практически отсутствовали у жителей стран Восточной Африки.

Крайне высокая частота тяжелых и потенциально фатальных кожных реакций на прием тиоацетазона отмечена при его назначении ВИЧ-инфицированным больным [*19*]. Поэтому тиоацетазон не следует использовать у пациентов

с подозрением на ВИЧ-инфекцию, так же как и в странах со значительным распространением этой инфекции.

Резервные препараты [*20*]

К числу резервных препаратов относят аминогликозиды (канамицин, амикацин), полипептиды (капреомицин), тиоамиды (этионамид и протионамид), фторхинолоны (например, офлоксацин и ципрофлоксацин), циклосерин и ПАСК [*20*]. Классифицировать эти препараты можно следующим образом [*21, 22*]:

- препараты, обладающие бактерицидным действием: аминогликозиды, капреомицин и тиоамиды;
- препараты со слабым бактерицидным действием: фторхинолоны;
- препараты с бактериостатическим действием: циклосерин и ПАСК.

Канамицин и амикацин

Канамицин и амикацин – препараты из группы аминогликозидов, они обладают бактерицидным действием на микобактерии туберкулеза. Эффективность и характер побочного действия такие же, как у стрептомицина. Обычная дозировка равна 0,75–1,0 (12–18 мг/кг), вводится в одной инъекции.

Побочные реакции

Внутримышечные инъекции этих препаратов ощущаются значительно болезненнее, чем стрептомицина или капреомицина. Некоторое облегчение дают местные процедуры (массаж, теплые примочки). Перекрестная устойчивость канамицина и амикацина проявляется в полной мере. Головокружение, ототоксичность и снижение слуха могут иметь место при их назначении. Нефротоксичность также может возникать, но обычно она бывает обратимой. Следует снизить суточную дозировку у больных с нарушениями функции почек и/или удлинить интервалы между инъекциями, чтобы избежать аккумуляции препаратов. Кроме того, мониторинг функции почек должен проводиться регулярно на всем протяжении использования этих препаратов. Амикацин и канамицин не следует назначать во время беременности за исключением крайней необходимости.

Капреомицин

Капреомицин является препаратом из группы полипептидов. Он получен из *Streptomyces capreolus* и обладает бактерицидным действием. Последнее свойство препарата проявляется и в отношении микобактерий, устойчивых к стрептомицину, канамицину и к амикацину, поскольку перекрестная устойчивость между капреомицином и аминогликозидами отсутствует. Обычная доза препарата равна 0,75–1,0 (12–18 мг/кг), вводится в однократной инъекции.

Побочные реакции

Побочное действие такое же, как и у стрептомицина, в основном это шум в ушах и головокружение, но опасность потери слуха значительно меньше. Возможны нарушения функции почек. Описано развитие гипокалиемии, гипокальциемии и гипомагниемии. Эозинофилия и высыпания относятся к нередким побочным реакциям, но генерализованные поражения кожи и гепатит развиваются в редких случаях. Боли и уплотнения на местах инъекций возникают при недостаточно глубоком внутримышечном введении препарата. Капреомицин желательно не использовать, если есть такая возможность, у пациентов с нарушениями функции почек и снижением слуха. Во время лечения следует проводить мониторинг уровня электролитов и мочевины в сыворотке крови. Капреомицин не следует назначать беременным женщинам, если в этом нет крайней необходимости.

Этионамид (или протионамид)

Этионамид и протионамид являются бактерицидными препаратами из группы тиоамида. Хотя этионамид по своему химическому составу весьма близок изониазиду и пиразинамиду (все они являются производными изоникотиновой кислоты), перекрестная резистентность между этими препаратами практически отсутствует. По своей химической структуре этионамид близок к тиоацетазону; перекрестная устойчивость между ними отмечается весьма часто, но имеет частичный характер (бактерии, устойчивые к тиоацетазону, обычно остаются чувствительными к тиоамиду, но обратное встречается гораздо реже). До открытия рифампицина этионамид (или протионамид) был базисным компонентом в схемах повторной химиотерапии больных, выделявших микобактерии, устойчивые к изониазиду и стрептомицину. Максимальная оптимальная доза этионамида равна 15–20 мг/кг, т. е. 0,5–1,0 г в сутки в зависимости от массы тела и способности больного переносить этот препарат. Однократная доза препарата, равная 750 мг у больных, плохо переносящих этионамид и получающих его под непосредственным наблюдением, может быть разделена на два приема (500 мг под непосредственным наблюдением и 250 мг самостоятельно, позднее в тот же день).

Побочные реакции

Этионамид является самым неприятным для больных из всех противотуберкулезных препаратов. Главными побочными реакциями являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – анорексия, слюнотечение, тошнота, металлический вкус во рту, боли в животе и диарея. Препарат способен провоцировать гипотиреоз, особенно при назначении в сочетании с ПАСК. У больных сахарным диабетом могут развиваться состояния гипогликемии, которые в редких случаях бывают опасными. Некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы трудно поддаются контролю. Описаны случаи развития гепатита. Повышенная осторожность и строгий мониторинг необхо-

димы, если этионамид назначается при сахарном диабете, поражениях печени, алкоголизме и психических болезнях.

Важный фактор, который может повлиять на толерантность больного к лечению этионамидом, – это твердое решение самого больного не прекращать противотуберкулезную терапию. Однако для этого больному нужна решительная поддержка со стороны врачей и медсестер, а также хорошая организация процесса лечения. Последнее очень важно при оказании медицинских услуг и социальной помощи больным, получающим повторные курсы лечения; именно эти больные чаще всего испытывают наибольшие трудности в плане социальной адаптации. Этионамид может оказывать тератогенное действие, в связи с чем его не следует назначать во время беременности.

Другими и более редкими проявлениями побочных реакций на этионамид могут быть гинекомастия, нарушения менструального цикла, импотенция, акне, головные боли и периферическая нейропатия.

Фторхинолоны

Офлоксацин и ципрофлоксацин оказывают бактерицидное действие *in vitro* на микобактерии туберкулеза; более современные фторхинолоны могут быть и более действенными. Эти препараты еще недостаточно глубоко изучены в условиях контролируемых клинических исследований, но имеются основания считать, что офлоксацин и ципрофлоксацин обладают примерно одинаковой терапевтической активностью. Перекрестная устойчивость возбудителя имеется к этим двум препаратам, так же как и к другим фторхинолонам, таким, как левофлоксацин (L-изомер – активная часть – офлоксацин), но не к их сочетанию с другими противотуберкулезными средствами. Обычная суточная доза офлоксацина составляет 7,5–15 мг/кг (максимум 800 мг); ципрофлоксацин назначают в суточной дозе 1000–1500 мг. Левофлоксацин обладает более высокой активностью, он менее токсичен, но в настоящее время и более дорог. Фторхинолоны при их использовании наряду с другими противотуберкулезными препаратами оказываются довольно эффективными при лечении туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости возбудителя [*23, 24*]. Они оказываются полезными и при непереносимости стандартных противотуберкулезных средств, а также у больных с тяжелыми поражениями печени.

Побочные реакции

Побочные действия реакции препаратов отмечается не часто, но они выражаются нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота) или центральной нервной системы (головокружение, головные боли, изменения настроения, изредка судороги). Нередко отмечается реакция, напоминающая эффект от действия кофеина. В крайне редких случаях отмечают разрывы ахиллова сухожилия. Препараты данной группы не следует назначать беременным и растущим детям, так как они могут нарушать процессы роста

хрящевой ткани. Межлекарственные взаимодействия делают нежелательным назначение одновременно с фторхинолонами препаратов антацидного действия, содержащих железо, цинк, сукралфаты и диданозины (DDI).

Циклосерин (или теризидон)

Циклосерин, являющийся структурным аналогом аминокислоты D-аланина, обладает сравнительно слабой противотуберкулезной активностью. Теризидон представляет собой комбинацию из двух молекул циклосерина. Препарат используют только при лечении по резервной схеме. Его назначают внутрь в суточной дозе 0,5–1,0 г, разделенной на 2 или 3 приема. Тем не менее больные редко переносят суточную дозу в 1,0 г. Циклосерин не обладает перекрестной устойчивостью ни с одним другим противотуберкулезным препаратом. Однако определение лекарственной чувствительности возбудителя к этому препарату может оказаться ненадежным. До открытия рифампицина основная ценность циклосерина заключалась в его способности задерживать развитие лекарственной устойчивости микобактерий к этионамиду. Его использовали при повторных схемах химиотерапии (этионамид, циклосерин и пиразинамид или канамицин). В настоящее время его достоинством считают способность задерживать развитие лекарственной устойчивости к другим препаратам резервного ряда.

Побочные реакции

Основное побочное действие циклосерин оказывает на центральную нервную систему. У больных могут возникать головные боли, ухудшаться настроение, возникать депрессия, судороги, изменяться поведение, иногда отмечаются даже попытки суицида. В очень редких случаях развиваются реакции генерализованной гиперчувствительности или гепатит. Поэтому мониторинг реакций со стороны центральной нервной системы является обязательным в течение всего времени лечения циклосерином. Назначение малых доз транквилизаторов нередко рекомендуется для купирования незначительных побочных эффектов, таких, как бессонница. Положительный эффект может дать назначение пиридоксина. Работники здравоохранения, наблюдающие за больными в стационаре, так же как и члены семьи амбулаторных пациентов, принимающих циклосерин, должны быть информированы о возможности развития таких побочных реакций и проинструктированы о необходимости немедленно информировать лечащего врача при появлении депрессии или изменений в поведении больного. Циклосерин (и теризидон) не следует назначать пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе, с психическими заболеваниями или алкоголизмом, с особой осторожностью его можно использовать у пациентов с почечной недостаточностью. Хранение циклосерина и теризидона должно быть особенно строгим.

Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)

ПАСК (пара-аминосалициловая кислота) был синтезирован Леманном (Lehmann) и впервые применен в 1944 г. Обычная доза для взрослых 10–12 г в сутки; ее принимают перорально в 2–3 приема. Уменьшенные дозы ПАСК (например, 6–8 г) также могут быть эффективными [*25*]. ПАСК быстро выводится из организма больного человека. Поэтому для поддержания достаточно высокой его концентрации в крови препарат следует назначать в больших дозах и принимать несколько раз в день. ПАСК обладает бактериостатическим действием и предупреждает развитие лекарственной устойчивости к изониазиду, если назначается одновременно с ним. В настоящее время ПАСК используют при резервных схемах химиотерапии в случаях туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

ПАСК выпускается в форме таблеток, порошка или гранул. Некоторые лекарственные формы плохо сохраняются в условиях тропиков. Другим недостатком ПАСК является большой объем каждой дозы, большое количество таблеток, которые необходимо принимать каждый раз, и неприятный вкус. Калиевые соли этой кислоты и таблетки, покрытые оболочкой, переносятся лучше, но и являются более дорогими в настоящее время.

Побочные реакции

Помимо реакций гиперчувствительности, которые проявляются лихорадкой, сыпью и зудом, при приеме ПАСК могут наблюдаться побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Анорексия, тошнота, рвота и ощущение дискомфорта в животе отмечаются чаще, чем диарея.

Интенсивность этих расстройств может быть уменьшена, если больной принимает ПАСК во время или еды или запивает его молоком. Частота побочных реакций варьируется в значительной степени в разных странах и по данным разных авторов. Однако чаще всего больных удается убедить в пользе приема препарата, несмотря на побочные реакции. Прекращение его приема оказывается необходимым только в 1–2% случаев.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта удается уменьшить, если принимать ПАСК с пищей или сразу после еды. Гепатит и желтуха относятся к редким осложнениям, требующим отмены препарата. Продолжительные курсы приема ПАСК могут осложниться симптомами гипотиреоза, которые проходят после отмены препарата. Описаны случаи развития гипокалиемии. Применение натриевой соли ПАСК может привести к накоплению натрия в организме, поэтому данную форму препарата следует использовать с осторожностью, особенно у больных с показаниями на ограничение натрия. При употреблении старых таблеток ПАСК наполнитель бентонит уменьшает всасывание рифампицина. Новая форма препарата, выпускаемого в виде гранул, не нарушает абсорбцию рифампицина и лучше переносится больными. Эту модификацию ПАСК можно назначать 2 раза в сутки (вместо 3 или 4 раз), достигая такого же эффекта.

Литература

1. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.
2. McCune R., Deuschle K., McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1957, 76:1100–1105.
3. Black M. Isoniazid and the liver. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 110:1–3.
4. Girling D.J. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*, 1978, 59:13–32.
5. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:807–820.
6. Dutt A.K., Moers D., Stead W.W. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *American Journal of Medicine*, 1984, 77:233–242.
7. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374–378.
8. Fox W., Mitchison D.A. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 111:325–353.
9. Aquinas M. et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. British Medical Journal, 1972, 1:765–771.
10. Girling D.J. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *Journal of Antimi-crobiology and Chemotherapy*, 1977, 3:115–132.
11. Girling D.J, Hitze KL. Adverse effects of rifampicin. *Bulletin of the World Health Organization*, 1979, 57:207–212.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
13. Skolnick J.L. et al. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 1976, 236:1382.
14. Blaschke T., Skinner M. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, S. 15–S. 21.
15. Dickinson J.M., Mitchison DA. In vitro properties of rifapentene (MDL473) relevant to its use in intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1987, 68:113–118.
16. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC

recommendations. United States, 2001. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733–735.
17. Carr R.E., Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol toxicity. *Archives of Ophthalmology*, 1962, 67:566–571.
18. Fledelius H.C. et al. Ocular ethambutol toxicity. A case report with electrophysiological considerations and a review of Danish cases 1972-81. *Acta Ophthalmology (Copenhagen)*, 1987, 65:251–255.
19. Nunn P. et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropos-itive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
20. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (documents, WHO/TB/96.210, 1997).
21. Grosset J. *XVII Congres National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires, Clermont-Ferrand*. Paris, Masson, 1974.
22. Truffot-Pernot C., Ji B., Grosset J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: in vitro and mouse experiments. *Tubercle*, 1991, 72:57–64.
23. Gillespie S.H., Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:265–271.
24. Yew W.W. et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest*, 2000, 117:744–751.
25. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet*, 1946,1:15–16

24. Что является целью начальной интенсивной фазы двухфазовой химиотерапии?

К. Томен (K. Toman)

Имеются многочисленные экспериментальные и клинические доказательства того, что назначение с самого начала лечения трех-четырех противотуберкулезных препаратов может существенно улучшать эффективность химиотерапии. Уже ранние исследования Митчисона (Mitchison) [*1*], Канетти (Canetti) [*2*] и др., относящиеся к 1960-м годам, показали, что для лечения активного туберкулеза необходимо одновременное назначение не менее двух действенных противотуберкулезных препаратов. Наблюдения, проведенные в полевых условиях, подтвердили, что монотерапия очень часто оказывается неэффективной и не предотвращает рецидивы туберкулезного процесса. Эти данные легли в основу концепции о необходимости полилекарственной химиотерапии для ликвидации микобактерий туберкулеза у больных с активным процессом.

Была выработана концепция двухэтапного лечения больных туберкулезом. Согласно этой концепции, первая интенсивная фаза лечения должна проводиться несколькими препаратами, а следующая за ней фаза поддерживающей химиотерапии – уже меньшим числом противотуберкулезных средств. Проведенные испытания подтвердили эффективность подобной стратегии терапии, ставшей в настоящее время общепризнанной. Однако не каждая комбинация двух или трех препаратов будет обладать высокой эффективностью. В начальной фазе лечения необходимо ежедневно принимать по меньшей мере два бактерицидных препарата, таких, как изониазид и стрептомицин или изониазид и рифампицин. Присоединение пиразинамида к этим препаратам позволяло сократить продолжительность лечения с 9 до 6 мес. Назначение этамбутола обеспечивало вероятное наличие первичной лекарственной устойчивости или при повышенной тяжести патологического процесса (см. главу 58 «Насколько эффективно лечение туберкулеза и что необходимо в будущем?»).

Исследования показали, что размножение чувствительных туберкулезных микобактерий прекращается уже в первые дни эффективного лечения [*1, 2*], а общее количество микобактерий в мокроте быстро уменьшается, особенно в первые 2 нед после начала такой терапии [*3*]. Результаты экспериментальных исследований, проведенных в лабораторных условиях, а также материалы контролируемых клинических испытаний суммированы ниже:

- Исход лечения, особенно у больных с массивным количеством возбудителей в пораженных органах, в решающей мере зависит от того, насколько быстро удается остановить размножение возбудителей и устранить бактерии, чувствительные к противотуберкулезным препаратам («раннее уничтожение»). Следующие факторы обосновывают эти положения:
  — Предотвращение дальнейшего ухудшения и летального исхода в первые недели лечения.
  — Если популяцию бактерий удается быстро уменьшить, например с 10^8 (такое количество бактерий чаще всего обнаруживают в легочных кавернах) до 10^3, то резко снижается вероятность появления новых лекарственно-устойчивых мутантов туберкулезных микобактерий. Подобные мутанты не возникают после смены семи поколений туберкулезных микобактерий даже при отсутствии ингибирующего воздействия противотуберкулезных препаратов. Таким образом, опасность появления новых лекарственно-устойчивых возбудителей может быть сведена к минимуму или полностью ликвидирована.
  — Убедительные данные, полученные *in vitro*, подтвердили, что чем быстрее наступает действие противотуберкулезных препаратов, тем меньше вероятность сохранения персистирующих возбудителей [*4*]. Риск рецидива болезни благодаря этому уменьшается.
- Комбинированная полилекарственная химиотерапия всегда включает не менее двух препаратов, которые могут разрушать единичные устойчивые к этим препаратам мутанты, уже ранее присутствовавшие в диких штаммах. Таким образом, лечение тремя или четырьмя препаратами будет служить надежной гарантией, что эти бактерии не смогут размножаться. Их размножение было бы особенно опасным на ранней стадии лечения, потому что еще до начала терапии в организме больного может иметься какое-то количество лекарственно-устойчивых мутантов. Так, среди 1 млн микобактерий туберкулеза (у дикого штамма) могут присутствовать около 10–50 мутантов, устойчивых к изониазиду, и около 1–5 мутантов, устойчивых к стрептомицину. Если считать, что популяция микобактерий, обычно присутствующая в кавернах больных, равна 10^8, то в ней может иметься около 5000 изониазидустойчивых и несколько сотен стрептомицинустойчивых мутантов (см. главу 45 «Какое количество устойчивых к лекарственным препаратам туберкулезных микобактерий можно обнаружить в мокроте пациентов, которые никогда ранее не получали противотуберкулезную химиотерапию?»). Если им позволить размножаться, то очень быстро могут сформироваться штаммы, устойчивые к этим двум противотуберкулезным препаратам [*5*].
- Хорошие шансы на благоприятный эффект химиотерапии практически не упущены у больных с начальной устойчивостью к одному какому-либо препарату (за исключением рифампицина), если начальная фаза лечения будет проводиться тремя или четырьмя противотуберкулезными препаратами (см. главу 49 «Каковы возможные последствия неправильного определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препа-

ратам?»). Преимущества, возникающие при назначении четвертого противотуберкулезного препарата на начальном интенсивном этапе лечения, будут наиболее значительными у больных, в организме которых имеется особенно многочисленная популяция туберкулезных микобактерий, т. е. в мокроте которых возбудители обнаруживаются методом прямой бактериоскопии мазков.

Литература

1. Mitchison D.A. Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *British Medical Journal*, 1965, 1:1331–1338.
2. Canetti G. Host factors and chemotherapy of tuberculosis. In: Barry VC, ed. *Chemotherapy of tuberculosis.* London, Butterworths, 1964:20–38.
3. Mitchison D.A. Mechanisms of the action of drugs in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1985, 60:30–40.
4. Crofton J., Douglas E. *Respiratory diseases*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1975.
5. Mitchison DA. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322–331.

25. Какие стандартные схемы химиотерапии рекомендованы в настоящее время?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Цели схем лечения можно сформулировать следующим образом: излечить больного; предотвратить летальный исход от активного туберкулеза и его отдаленных последствий; предотвратить возникновение и распространение лекарственно устойчивых микроорганизмов; свести к минимуму опасность рецидивов, а также защитить общество от продолжающегося распространения инфекции. Все схемы лечения имеют две фазы — начальную (интенсивную) и фазу продолжения (поддержания) лечения [*1, 2*].

Начальная интенсивная фаза

Начальная интенсивная фаза лечения направлена на ликвидацию микобактерий туберкулеза, как активно размножающихся, так и находящихся в состоянии частичной «спячки» (персистирования). Это позволяет значительно сократить сроки инфекционной опасности в связи с быстрым исчезновением микобактерий из мокроты. Так, после 2–3 мес интенсивной терапии микобактерии туберкулеза перестают обнаруживаться в мазках мокроты у 80–90% бактериовыделителей. Начальная фаза лечения, проводящаяся с включением рифампицина, всегда должна быть строго контролируемой, чтобы убедиться в аккуратности приема пациентом назначенных медикаментов. Количество препаратов, используемых в начальном периоде, варьируется от трех до пяти. Назначение только трех препаратов в условиях, когда широкое распространение имеет первичная лекарственная устойчивость, создает опасность селекции лекарственно-устойчивых мутантов микобактерий. Эта опасность особенно велика у больных туберкулезом легких с обильной микобактериальной популяцией и бактериовыделением, выявляемых при бактериоскопии мазков мокроты. Лечение четырьмя противотуберкулезными препаратами снижает опасность развития лекарственной устойчивости, а также вероятность неэффективности лечения и возможность рецидива. Рецидивы туберкулеза менее вероятны, даже если пациент самовольно прекращает прием лекарственных препаратов после завершения первого интенсивного этапа лечения.

---

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

Фаза продолжения лечения

Фаза продолжения лечения позволяет устранить большую часть еще сохранившихся микобактерий, снизив тем самым частоту неудач и рецидивов туберкулеза. Количество возбудителей к началу этой фазы уже невелико, и соответственно вероятность селекции лекарственно-устойчивых мутантов незначительна. Поэтому для поддержания лечебного эффекта вполне достаточно меньшего количества противотуберкулезных препаратов.

Стандартные схемы лечения туберкулеза

Схемы лечения, рекомендованные ВОЗ [*1*], приведены в табл. 27. Для обозначения этих схем использованы стандартные коды: каждый из противотуберкулезных препаратов закодирован стандартной аббревиатурой, каждая схема имеет две фазы. Цифра, стоящая перед фазой, означает продолжительность этой фазы в месяцах. Цифра в нижнем индексе (например, $_3$) или после буквы или букв в скобках соответствует числу доз препарата или препаратов в неделю. Отсутствие цифры в нижнем индексе подразумевает ежедневный прием препарата. Использование скобок означает, что назначаются уже комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами. Назначение таких препаратов предпочтительно, если имеется такая возможность. Альтернативный препарат (или препараты) обозначаются буквой (или буквами) в квадратных скобках.

Примеры

- 2(HRZE)/6(HE)
  Начальная фаза – это 2HRZE. Ее продолжительность 2 мес. Отсутствие цифры в нижнем индексе означает ежедневный прием препаратов – изониазида (H), рифампицина (R), пиразинамида (Z), этамбутола (E) в фиксированных дозах. Фаза продолжения лечения обозначена как 6HE, ее продолжительность 6 мес. Лечение проводится ежедневно изониазидом (H) и этамбутолом (E) в комбинированных лекарственных препаратах с фиксированными дозами.
- $2(HRZ)_3E_3/ 4(HR)_3$
  Лечение в начальной фазе проводится 3 раза в неделю (соответственно цифре в нижнем индексе после букв). Применяются изониазид (H), рифампицин (R) и пиразинамид (Z) в комбинированных лекарственных препаратах с фиксированными дозами и дополнительно этамбутол (E). Продолжительность начальной фазы 2 мес. Фаза продолжения лечения продолжается 4 мес и предусматривает прием изониазида (H) и рифампицина (R) в комбинированных лекарственных препаратах с фиксированными дозами 3 раза в неделю (цифра в нижнем индексе после букв).

Новые случаи заболевания туберкулезом

Схемы лечения предусматривают начальную (интенсивную) фазу лечения в течение 2 мес и фазу продолжения лечения в течение 4–6 мес. На начальной фазе обычно назначается 4 противотуберкулезных препарата, что приводит к быст-

Таблица 27

Рекомендованные схемы лечения для разных диагностических категорий [а]

Диагностическая категория	Больные туберкулезом	Лечение туберкулеза[б]	
		начальная фаза (ежедневно или 3 раза в неделю)[в]	фаза продолжения (ежедневно или 3 раза в неделю)[в]
I	Новые случаи ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты и больные с распространенным туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты; сопутствующая тяжелая ВИЧ-инфекция или тяжелые формы внелегочного туберкулеза	2HRZE[г]	4HR или 6HE ежедневно
II	Ранее леченный туберкулез легких, больные с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты: — рецидивы, — лечение после перерыва, — неэффективное лечение[д]	2HRZES/1HRZE	5HRE
III	Новые больные туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты (не включенные в I категорию); ограниченные формы внелегочного туберкулеза[е]	2HRZE[ж]	4HR или 6HE ежедневно
IV	Хронические случаи ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и случаи с продолжающимся бактериовыделением после контролируемого завершения повторного курса лечения	Специально подобранный стандартный или индивидуальный режим лечения	

[а] Источник: пункт *1* в списке литературы.

[б] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин. Цифры перед буквами означают продолжительность лечения в месяцах.

[в] Непосредственное наблюдение за приемом препаратов необходимо в начальной фазе лечения больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты и все время при приеме рифампицина.

[г] Стрептомицин может назначаться вместо этамбутола. При менингите этамбутол всегда должен заменяться стрептомицином.

[д] По возможности следует определить лекарственную чувствительность перед началом лечения по II категории в случае неэффективного лечения ранее. При множественной лекарственной устойчивости рекомендовано лечение по IV категории.

[е] Контакт с больными с МЛУ ТБ, подтвержденным посевом, указывает на необходимость раннего посева и тестирования на лекарственную чувствительность.

[ж] Этамбутол можно не назначать больным с недеструктивными процессами, с ТБ легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и при известном отсутствии инфицирования ВИЧ; при известном инфицировании чувствительными возбудителями и маленьким детям с первичным туберкулезом.

рой гибели микобактериальной популяции, и больной перестает быть источником инфекции уже спустя несколько недель лечения. Самочувствие больных улучшается, симптомы заболевания ликвидируются спустя 4–8 нед, микобактерии в мазках мокроты у ранее бациллярных больных туберкулезом легких перестают определяться уже через 2 мес. Пиразинамид, назначавшийся в этой фазе лечения, уже проявил свой максимальный стерилизующий эффект. Применение пиразинамида во второй фазе лечения не дает дополнительного преимущества у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий. Дальнейшее применение пиразинамида нецелесообразно. В фазе продолжения лечения обычно достаточно назначать два препарата.

Микобактериальная популяция, гнездящаяся в очагах поражения у больных с туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты, как и у больных с внелегочными локализациями туберкулеза, обычно бывает немногочисленной. Поэтому вероятность селекции лекарственно-устойчивых мутантов в этих случаях невелика. Короткие курсы лечения тремя препаратами в первой фазе и двумя – во второй дают хорошие результаты и рекомендованы ВОЗ.

В некоторых странах продолжают применяться 12-месячные схемы лечения, в частности у больных с туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и внелегочным туберкулезом [*2*] (используются изониазид и тиоацетазон, дополненные стрептомицином и этамбутолом в течение 2 мес в начальной фазе лечения). Необходимость в 12-месячном лечении связана с тем, что не используются такие препараты, как рифампицин и пиразинамид, обладающие бактерицидным действием и стерилизующие очаги поражения. При подобном режиме высвобождаются из «полудремотного» состояния субпопуляции микроорганизмов, метаболизм их активируется и они становятся более восприимчивыми к бактерицидному действию изониазида. Результаты терапии во всех странах, придерживающихся таких схем лечения, бывают низкими, и ВОЗ не рекомендует их применение. Кроме того, тиоацетазон остается весьма токсичным препаратом, особенно для ВИЧ-инфицированных больных. Вместо него предпочтительнее применять этамбутол. Однако подобная схема лечения может потребоваться во время распространения стратегии DOTS на весь соответствующий район или страну.

Повторное лечение

Больные, ранее уже лечившиеся от туберкулеза, значительно чаще, чем впервые выявленные пациенты, выделяют лекарственно-устойчивые по меньшей мере к изониазиду формы микобактерий туберкулеза. Схемы повторного лечения предусматривают назначение пяти противотуберкулезных препаратов в первой фазе лечения и не менее трех – во второй. На первом этапе лечения больной должен получать не менее двух препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность. Это снижает риск дальнейшей селекции лекарственно-устойчивых микобактерий.

Схемы лечения, рекомендованные ВОЗ

Схемы лечения, рекомендованные ВОЗ, приведены в табл. 27. В данной таблице указано несколько разных возможных схем, выбор которых может зависеть от бюджета страны, степени развития служб первичной медико-санитарной помощи, от возможностей непосредственного наблюдения за лечением, а также от квалификации медицинского персонала на периферии. Схема, рекомендуемая каждому конкретному больному, определяется его диагностической категорией (см. главу 26 «Что представляют собой диагностические категории и в чем состоит их рациональность?»).

Литература

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Enarson D.A. et al. Management of tuberculosis: a guide for low income countries, 5th ed. Paris, *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2000.

26. Что представляют собой диагностические категории и в чем состоит их рациональность?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Выделены четыре различные диагностические категории, определяющие выбор того или иного лечебного режима (см. главу 25 «Какие стандартные схемы химиотерапии рекомендованы в настоящее время?»). Выбор самого режима химиотерапии ориентирован на решение следующих основных задач: излечение больного, предотвращение его смерти, недопущение развития лекарственной устойчивости возбудителя и снижение опасности распространения туберкулеза в обществе. Первостепенное внимание должны привлекать больные туберкулезом легких и других локализаций, выделяющие микобактерии, обнаруживаемые методами бактериоскопии. Если 100% таких больных будут своевременно выявлены и излечены, то распространенность туберкулеза снизится очень быстро (см. главу 69 «Возможно ли держать туберкулез под контролем?»).

Категория I

К ней отнесены следующие пациенты:

- Впервые выявленные больные туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, поскольку они представляют наибольшую инфекционную опасность, подвержены высокому риску умереть, если не будет проведено соответствующее лечение. Неэффективное лечение таких больных значительно увеличивает риск распространения туберкулеза в обществе. Излечение высокой доли таких больных станет наиболее существенным вкладом в борьбу с туберкулезом.
- Вновь выявленные больные тяжелыми формами внелегочного туберкулеза. К их числу относятся больные милиарным туберкулезом, туберкулезным перикардитом, менингитом и спондилитом с повреждением спинного мозга. Хотя такие больные не представляют большой инфекционной опасности, они могут погибнуть, если им не будет проведено эффективное лечение.
- Впервые выявленные больные с распространенным туберкулезом легких и отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и паци-

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

енты с сочетанной ВИЧ-инфекцией, подверженные особенно высокому риску летального исхода.

Категория II

В данную категорию включены пациенты, ранее завершившие полный курс лечения по поводу туберкулеза легких, но вновь начавшие выделять микобактерии по данным бактериоскопии мазков мокроты, больные с рецидивами процесса, отсутствием эффекта от проведенной терапии, а также преждевременно прекратившие первоначальное лечение. Такие больные должны получать мультилекарственную терапию, поскольку они представляют значительную инфекционную опасность для окружающих и, вероятнее всего, выделяют лекарственно-устойчивые формы микобактерий. Если не будет проведено эффективное лечение у таких больных, то лекарственно-устойчивые формы возбудителя будут распространяться в обществе. Весь курс лечения больных данной категории должен проходить под непосредственным наблюдением. Вероятность неудач наиболее высока у лечившихся ранее больных. Курс лечения данной категории больных для многих является последним шансом на выздоровление.

Категория III

Данная категория объединяет больных туберкулезом легких, в мокроте которых отсутствуют микобактерии по данным бактериоскопии. Сюда же включают больных с менее тяжелыми формами внелегочного туберкулеза (плеврит, лимфаденит), не представляющих значительной инфекционной опасности, с меньшим риском развития лекарственной устойчивости или летального исхода. Однако вероятность летального исхода у больных с формами туберкулеза легких с отрицательными результатами мазков мокроты и сопутствующей ВИЧ-инфекцией оказывается гораздо выше, чем у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезными процессами с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Это обусловлено более глубоким подавлением иммунитета у первой группы больных. ВИЧ-инфицированные лица больше подвержены заражению лекарственно-устойчивыми формами микобактерий туберкулеза. Кроме того, больные туберкулезом легких с отрицательными результатами мазка мокроты нередко становятся источниками распространения туберкулеза среди окружающих. Указанные причины, а также то обстоятельство, что ВИЧ-статус у большинства больных туберкулезом остается неизвестным, послужили основанием для рекомендации ВОЗ лечить таких пациентов в соответствии со схемой для I категории и назначать им четыре противотуберкулезных препарата.

Категория IV

Данная категория объединяет больных формами туберкулеза легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, которые остались бактериовыделителями после повторного курса химиотерапии, проведенной

по всем правилам и под непосредственным наблюдением. Это также больные, выделяющие микобактерии, обладающие множественной лекарственной устойчивостью ко многим противотуберкулезным препаратам (устойчивостью к изониазиду и рифампицину, подтвержденной компетентной лабораторией). Лечение таких больных становится весьма продолжительным, дорогим и трудным как для самих пациентов, так и для медицинского персонала. При этом результаты лечения часто остаются неудовлетворительными. Первоочередное внимание должно уделяться предупреждению развития подобных случаев заболевания. Для этого следует использовать возможности эффективной и полностью контролируемой химиотерапии впервые выявленных больных по соответствующим схемам. Лечение таких пациентов, если позволяют обстоятельства и ресурсы, желательно проводить с привлечением благотворительных и гуманитарных организаций (см. главу 50 «Какие имеются резервные схемы химиотерапии и каково их место в программах борьбы с туберкулезом?»). Выделение данной категории особенно необходимо для улучшения борьбы с туберкулезом в регионах со значительным распространением случаев туберкулеза МЛУ-ТБ.

27. Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?[1]

Т. Фриден (T. Frieden)[2]

Прерывистыми, или интермиттирующими, схемами лечения называют такие, при которых отдельные дозы противотуберкулезных препаратов назначаются с интервалами длительностью более одного дня, например 1 или 2 раза в неделю.

Первоначально считали, что противотуберкулезные препараты необходимо давать больным ежедневно, чтобы длительно поддерживать ингибирующую концентрацию лекарства в организме больного. Однако исследования *in vitro* и результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных показали, что некоторые препараты остаются эффективными даже в том случае, если их концентрация временно падает ниже критического уровня или это вещество полностью исчезает из зоны поражения [*1*] или из питательной среды [*2*].

Результаты исследований *in vitro* показали, что если какое-либо лекарство воздействует на *M. tuberculosis* в течение некоторого времени, то должно пройти несколько дней («период лаг-фазы»), прежде чем бактерии возобновят свою способность размножаться. В табл. 28 приведены данные о продолжительности лаг-фазы после воздействия различных препаратов на *M. tuberculosis* в течение разного времени.

Лаг-фаза отсутствовала после экспозиции микобактерий с тиоацетазоном. Рост микобактерий возобновлялся немедленно после удаления препарата из питательной среды, несмотря на предшествовавшую экспозицию в течение 24 ч и даже 96 ч. Следовательно, тиоацетазон не пригоден для использования в интермиттирующих режимах лечения. Этот вывод был подтвержден результатами экспериментов на животных.

Максимальная продолжительность лаг-фазы у каждого из препаратов различная (см. последний столбик в табл. 28). Это указывает на реальный предел, за которой не должны выходить интервалы между приемами отдельных доз соответствующих препаратов. Исследования на животных [*4*] убедительно показали, что чем более продолжительными будут интервалы между приемами отдельных доз препарата, тем больше должны быть эти дозы. Это положение справедливо для всех противотуберкулезных препаратов, кроме рифампицина. Таким образом, при использовании больших доз изониазида оптимальным яв-

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

Таблица 28

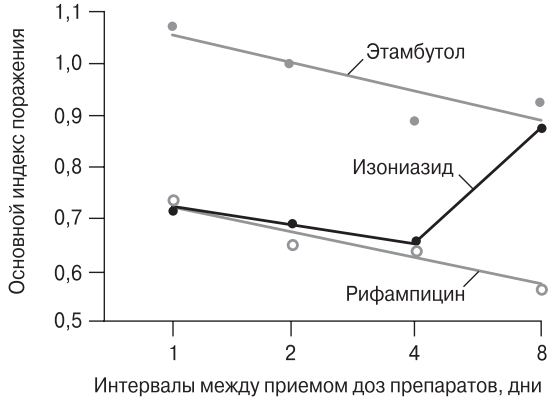
Продолжительность лаг-фазы у M. tuberculosis после временной экспозиции к препаратам[а]

Препарат	Концентрация, мг/л	Продолжительность лаг-фазы (дни) после воздействия препаратами в течение:	
		6 ч	24 ч
Изониазид	1	0	6–9
Рифампицин	0,2	2–3	2–3
Пиразинамид	50	5–40[б]	40[б]
Этамбутол	10	0	4–5
Стрептомицин	5	8–10	8–10
Этионамид	5	0	10
Циклосерин	100	0	4–8
Тиоацетазон	10	0	0

[а] Источник: пункты *2* и *3* в списке литературы.
[б] В зависимости от pH питательной среды.

Рис. 11

Средние основные индексы туберкулезного поражения у морских свинок в зависимости от интервалов приема доз изониазида, этамбутола и рифампицина[а]



[а] Источник: пункт *3* в списке литературы, перепечатано с разрешения.

Таблица 29

Сравнение результатов 12-месячного лечения стрептомицином и изониазидом (SH) 2 раза в неделю и ежедневного лечения ПАСК в сочетании с изониазидом (PH)[а]

Характеристика болезни	SH 2 раза в неделю[б]		PH ежедневно[в]	
	число больных	%	число больных	%
Бактериологическое выздоровление	68	94	56	85
Бактериологическая «активность»	2	2	9	14
Смерть от туберкулеза	2	3	1	2
Общее число больных	72	100	66	100

[а] Источник: пункт *5* в списке литературы.
[б] SH – стрептомицин 1 г внутримышечно + изониазид 14 мг на 1 кг массы тела.
[в] PH – натриевая соль ПАСК 10 г + изониазид 200 мг ежедневно в 2 приема.

ляется трехдневный интервал между их приемом; при увеличении интервала до 8 дней результаты лечения будут значительно хуже.

Серии исследований на животных [*3*] продемонстрировали явное повышение эффективности химиотерапии при прерывистых схемах лечения с применением изониазида, рифампицина и пиразинамида (рис. 11).

Стандартные прерывистые схемы

Хотя результаты экспериментальных исследований нельзя механически переносить на людей, полученные данные представлялись достаточно перспективными для их использования в клинической практике. Первые подобные рандомизированные контролируемые исследования были проведены в Центре по исследованию туберкулеза в Ченнае (Индия) [*5*].

Лечение по стандартной схеме изониазидом в сочетании с ПАСК внутрь 2 раза в сутки сравнивали со схемой прерывистого лечения, в соответствии с которой больные получали 2 раза в неделю по 1 г стрептомицина внутримышечно и изониазид перорально в виде одной дозы из расчета 14 мг на 1 кг массы тела. Для получения препаратов по прерывистой схеме больные приходили в центр 2 раза в неделю с интервалами в 3–4 дня. Лечение проводилось под непосредственным контролем – каждый больной вначале принимал свою дозу изониазида в присутствии медицинского работника (который наблюдал, действительно ли больной проглотил лекарство), а затем получал инъекцию стрептомицина. Результаты 12-месячного курса лечения приведены в табл. 29.

Прерывистая схема лечения была весьма успешной и, возможно, даже несколько более эффективной, чем лечение с ежедневным приемом лекарств. Те-

рапевтический потенциал этой схемы был особенно впечатляющим еще и потому, что у большинства больных, включенных в данное исследование, были запущенные формы туберкулеза легких с обширными двусторонними кавернами и огромным количеством туберкулезных бактерий в мокроте. Подобный состав больных вообще характерен для пациентов данного региона, направляемых в лечебные учреждения Ченная (в прошлом Мадрас), большинство из них страдали тяжелыми формами туберкулеза. Последующее наблюдение показало, что за 2 прошедших года рецидивы процесса были отмечены у 8% больных, получавших противотуберкулезные препараты 2 раза в неделю, и у 12% – с ежедневной схемой химиотерапии. Спустя 4 года эти показатели составили 12 и 15% соответственно. У 4 из 5 больных с рецидивами после интермиттирующей терапии обнаруженные микобактерии сохранили чувствительность как к изониазиду, так и к стрептомицину. Это говорит о том, что, если бы лечение начиналось с интенсивной фазы, чувствительные бактерии, вероятно, были бы уничтожены.

Другое исследование, также проведенное в Ченнае на амбулаторных больных, имело целью изучить возможность увеличения интервалов между приемом противотуберкулезных препаратов до 1 раза в неделю. Параллельно определяли эффективность лечения по четырем прерывистым схемам, однако для простоты изложения ниже будут рассмотрены результаты только двух из них.

Схему, предусматривающую введение стрептомицина в сочетании с изониазидом 2 раза в неделю (S_2H_2), сравнивали со схемой, когда эти же препараты вводили один раз в неделю (S_1H_1). Дозы препаратов при обеих схемах лечения были одинаковыми: 1,0 г или 0,75 г стрептомицина плюс 15 мг/кг изониазида. Эффективность сниженных доз стрептомицина (0,75 г) изучали потому, что они могли быть вполне достаточными, но менее токсичными (особенно у ос-

Таблица 30

Сравнение результатов 12-месячного лечения стрептомицином (S) с изониазидом (H) 2 раза и 1 раз в неделю[а]

Характеристика болезни	S_2H_2[б] 2 раза в неделю[в]		S_1H_1[б] 1 раз в неделю[в]	
	число больных	%	число больных	%
Бактериологическое выздоровление	107	91	82	71
Бактериологическая «активность»	9	8	30	26
Смерть от туберкулеза	1	1	3	3
Общее число больных	117	100	115	100

[а] Источник: пункт *6* в списке литературы.
[б] Нижний индекс после буквы указывает на число доз в неделю.
[в] SH – стрептомицин 0,75–1,0 г внутримышечно + изониазид 15 мг на 1 кг массы тела.

Таблица 31

Сравнение результатов лечения стрептомицином с изониазидом 2 раза в неделю (S_2H_2) и 1 раз в неделю (S_1H_1) в зависимости от скорости инактивации изониазида и дозы стрептомицина[a]

Схема болезни	Выздоровление больных спустя 1 год, %			
	скорость инактивации изониазида		доза стрептомицина	
	медленная	быстрая	1,0 г	0,75 г
S_2H_2 (2 раза в неделю)	91	91	91	92
S_1H_1 (1 раз в неделю)	82	60	76	62

[a] Источник: пункт *6* в списке литературы.

лабленных и пожилых больных), чем стандартная доза 1,0 г. Результаты 12-месячного курса лечения приведены в табл. 30.

Схема с приемом лекарств 2 раза в неделю вновь оказалась высокоэффективной; результаты при приеме препаратов 1 раз в неделю оказались значительно хуже. Тем не менее весьма впечатляющим было то обстоятельство, что несмотря на тяжесть заболевания абациллирование мокроты было достигнуто у 71% больных [*6*].

Причины меньшей эффективности схемы химиотерапии с приемом лекарств 1 раз в неделю были изучены особо. В итоге удалось получить очень интересные и важные данные. Для проведения такого анализа больных разделили на несколько групп в соответствии со скоростью инактивации изониазида и дозой стрептомицина. Из материалов табл. 31 видно, что на результаты лечения по первой схеме с приемом лекарств 2 раза в неделю не оказывали влияния ни скорость инактивации изониазида, ни снижение дозы стрептомицина на 25%. В противоположность этому при введении лекарств 1 раз в неделю эффективность лечения коррелировала со скоростью инактивации изониазида и в меньшей степени с уменьшением дозы стрептомицина. Поэтому схему лечения с приемом противотуберкулезных препаратов 2 раза в неделю можно считать приемлемым и эффективным, даже если она проводится без начальной фазы интенсивной терапии.

Скорость инактивации изониазида влияла также на результаты лечения и при других изученных схемах лечения с приемом лекарств 1 раз в неделю. Это показывает, что при увеличении интервалов между приемом отдельных доз до 7 дней такая прерывистая схема лечения подходит к практическим границам своей эффективности.

Опыт, накопленный при изучении интермиттирующих схем химиотерапии без использования рифампицина, позволяет сделать следующие выводы:

- Схема лечения с назначением высоких доз изониазида (14–15 мг/кг) и стрептомицина (0,75–1,0 г) 2 раза в неделю высокоэффективен, как в начальной фазе интенсивной химиотерапии, так и после ее завершения. Эта схема одинаково эффективна у больных с быстрым и медленным типом инактивации изониазида. Такая схема лечения может быть с успехом применена у больных с распространенными формами туберкулеза, а также в популяции с высокой частотой быстрых инактиваторов изониазида.
- Схема лечения изониазидом (15 мг/кг) и стрептомицином (1,0 г) 1 раз в неделю, если его назначают через 4 нед проведения ежедневного лечения изониазидом и стрептомицином, приближается по своей эффективности к результатам, достигаемым при приеме этих препаратов 2 раза в неделю. Однако прием препаратов 1 раз в неделю оказался недостаточно эффективным у больных с быстрой инактивацией изониазида и поэтому не может быть рекомендован.

Краткосрочные прерывистые схемы

Появление рифампицина и пиразинамида существенно продвинули исследования схем краткосрочной прерывистой химиотерапии. Вначале исследователи сосредоточили внимание на схемах, предусматривающих проведение в первой интенсивной фазе ежедневной (непрерывной) терапии, и переходили на интермиттирующий прием препаратов лишь во второй фазе лечения. Риск рецидивов служил ключевым индикатором эффективности таких схем. Многие из них обеспечивали почти 100% излечение, рецидивы возникали менее чем в 5% случаев. Серии таких исследований показали, что режим прерывистого приема препаратов, назначенный после начальной интенсивной фазы лечения (ее продолжительность могла быть сокращена до 2 нед), оказывается высокоэффективным. При этом предусматривался строго контролируемый прием препаратов больными (табл. 32).

Высокая эффективность отмечена также и при прерывистых схемах химиотерапии, назначенных с первой фазы лечения (табл. 33). Только пероральный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола предусматривался первые 2 мес лечения с последующим переходом на прием только изониазида и рифампицина в течение еще 4 мес. Эффективность такой последовательности была сопоставлена при разных схемах приема препаратов – непрерывной, частично и полностью интермиттирующих. Отмечено, что полностью прерывистая схема – более удобная и приемлемая для больных и медицинских работников, обеспечивала высокий уровень эффективности и давала малое число рецидивов [*16*]. Такие схемы в настоящее время получили широкое распространение и применяются с хорошими результатами. Столь же высокая эффективность отмечена при схемах, предусматривающих непрерывный прием препаратов (в том числе и рифампицина) в течение 2 нед в начальной фазе с последующим переходом на 6-месячную вторую фазу с приемом препаратов (включая рифампицин) 2 раза в неделю [*17*]. Однако пропуск одной из доз приравнивает такую схему химиотерапии во второй фазе к приему препаратов 1 раз

Таблица 32

Исследования частично прерывистой краткосрочной терапии

Страна или территория	Год исследования	Схема[а]	Число прослеженных больных	Рецидивы за 2 года наблюдения, %	Номер в списке литературы
Мадрас[б]	1974	$2HRZS/3H_2Z_2S_2$	129	5[в]	*7*
(Индия)		$2HRZS/5H_2Z_2S_2$	132	0[в]	
Гонконг[г]	1974	$2HRZS/4H_2Z_2S_2$	87	7	*8*
		$2HRZS/6H_2Z_2S_2$	87	3	
Мадрас	1977	$3HRZS/2H_2Z_2S_2$	187	4	*8*
Сингапур	1978	$2HRZS/4H_3R_3$	97	1	*10*
		$1HRZS/5H_3R_3$	94	1	
		$2HRZ/4H_3R_3$	109	1	
Польша	1982	$2SHRZ/4H_2R_2$	85	0	*11*
Сингапур[д]	1983	$2(HRZS)/4H_3R_3$	46	7	*12*
		$2HRZS/4H_3R_3$	47	0	
		$1(HRZS)/5H_3R_3$	42	5	
		$1HRZS/5H_3R_3$	46	2	
		$2(HRZ)/4H_3R_3$	40	8	
		$2HRZ/4H_3R_3$	44	2	
Польша	1984	$2HRZ/4H_2R_2$	116	4	*13*
		$2HRZS/4H_2R_2$	56	2	
Заир	1989	$2HRZE/4H_2R_2$	119 (ВИЧ +)	9	*14*
		$2HRZE/9H_2R_2$	121 (ВИЧ +)	2	
		$2HRZE/4H_2R_2$	180 (ВИЧ –)	5	
США[е]	1993	$0,5HRZE/1,5H_3R_3Z_3E_3/4H_2R_2$	293 (ВИЧ +)	0	*15*
		$0,5HRZE/1,5H_3R_3Z_3E_3/7H_2R_2$	50 (ВИЧ +)	1	

[а] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин; цифра перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.

[б] В настоящее время Ченнай.

[в] 18 мес последующего наблюдения.

[г] В настоящее время Специальный административный район Китая.

[д] Буквы, обозначающие препараты в круглых скобках, означают комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами, буквы без скобок означают отдельные препараты.

[е] Половина больных в интенсивной фазе химиотерапии получала также и левофлоксацин.

Таблица 33

Исследования полностью прерывистой краткосрочной химиотерапии

Страна или территория	Год	Схема[а]	Число прослежен-ных больных	Рецидивы за 2 года наблюдения	Номер в списке литературы
Гонконг[б]	1974	$4H_3R_3Z_3S_3/2H_2Z_2S_2$	71	6	*8*
		$4H_3R_3Z_3S_3/4H_2Z_2S_2$	83	1	
Южная Африка	1975	$6H_2R_2Z_2S_2$	279	6	*18*
Гонконг[б]	1977	$6H_3R_3Z_3S_3E_3$	152	1	*19*
		$6H_3R_3Z_3S_3$	151	1	
		$6H_3R_3E_3S_3$	166	8	
		$6H_3R_3Z_3E_3$	160	2	
Гонконг[б]	1979	$2H_3R_3Z_3S_3/4H_3R_3S_3$	220	3	*20*
		$2H_3R_3Z_3S_3/2H_3R_3Z_3S_3/2H_3R_3S_3$	205	5	
		$2H_3R_3Z_3S_3/4H_3R_3Z_3S_3$	208	3	
		$2H_3R_3Z_3/4H_3R_3Z_3$	199	6	
Мадрас[в] (Индия)	1980	$2H_3R_3Z_3S_3/3H_2R_2S_2$	111	2	*21*
		$2H_3R_3Z_3S_3/4H_1R_1S_1$	111	5	
		$2H_3R_3Z_3S_3/4H_2R_2$	101	3	
		$2H_3R_3Z_3S_3/4R_1H_1$	116	2	
		$2H_3R_3Z_3S_3/4H_2S_2$	151	3	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4H_2R_2S_2$	108	3	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4H_1R_1S_1$	117	4	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4R_2H_2$	102	6	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4R_1H_1$	109	7	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4H_2S_2$	155	10	
Канарские острова[г]	1990	$2H_2R_2Z_2(E_2)/4H_2R_2$	80	3	*22*
Мадрас[в] (Индия)	1990	$2H_3R_3Z_3E_3/4H_2R_2$	273	6	*23*
Гаити	1990	$2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$	129 (ВИЧ +)	5	*16*
		$2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$	211(ВИЧ –)	2	
Китай	1991	$2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$	300	3	*24*

[а] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифра перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.
[б] В настоящее время Специальный административный район Китая.
[в] В настоящее время Ченнай.
[г] Этамбутол давали только больным с ранее безуспешным лечением.

в неделю. Подобная схема менее эффективна и к тому же более токсична. Последняя особенность связана с аллергическим характером побочных реакций на рифампицин, которые значительно чаще возникают при приеме препарата 1 раз в неделю.

Исследование, проведенное в Праге Сотрудничающим центром ВОЗ по химиотерапии туберкулеза, было посвящено оптимальной организации сотрудничества с пациентами по приему лекарств [*25, 26*]. Гибкость в организации лечения позволила добиться хорошего сотрудничества с больными и обеспечила отличные результаты (эффективность в 99–100% случаев). Каждый пациент выбирал место, где ему было наиболее удобно получать противотуберкулезные препараты. Такими местами могли быть пульмонологическая клиника, кабинет врача, фабричный диспансер, лечебный центр или госпиталь, расположенные по пути пациента на работу. При необходимости патронажные работники посещали больных на дому. В районе, где проводилось исследование, имелось также и сельское население, транспортные возможности были соответствующими.

Успех исследования в значительной степени определило отличное сотрудничество с больными. Оно было достигнуто благодаря тому, что организация лечения была максимально ориентирована на удобство пациента. Именно это облегчило проведение интермиттирующей химиотерапии. Лечение больных туберкулезом в прежней Чехословакии было целиком задачей разветвленной сети специализированных противотуберкулезных стационарных амбулаторных учреждений. Между тем имело большое значение привлечение неспециализированной лечебной службы. Исследование продемонстрировало, каким образом можно вовлекать службы первичной медико-санитарной помощи в ведении больных туберкулезом, снимая тем самым часть нагрузки со специализированных служб.

Литература

1. Canetti G., Grumbach F., Grosset J. Long-term, two-stage chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimes during the second stage. *Tubercle*, 1963, 44:236–240.
2. Dickinson J.M., Mitchison D.A. In vitro studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1966, 47: 370–380.
3. Mitchison D.A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1976, 6:771–781.
4. Grumbach F. et al. Late results of long-term intermittent chemotherapy of advanced, murine tuberculosis: limits of the murine model. *Tubercle*, 1967, 48:11–26.
5. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1964, 31:247–271.
6. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:143–206.
7. Santha T. et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short-course chemotherapy in South India – 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229–234.

8. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201–210.
9. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1339–1342.
11. Snider D.E. et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months. A comparison study in Poland. *American Review of Respiratory Disease*, 1982, 125:265–267.
12. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707–712.
13. Snider D.E. et al. Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using HRZ with or without streptomycin. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:1091–1094.
14. Perriens J. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332: 779–784.
15. el-Sadr W.M. et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:1148–1158.
16. Chaisson R.E. et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154:1034–1038.
17. Cohn D.L. et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A thrice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Annals of Internal Medicine*, 1990, 112:407–15.
18. Bechan S. et al. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the work place in urban South Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:704–707.
19. Controlled trial of 4 three-times weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle*, 1982, 63:89–98.
20. Controlled trial of 2,4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.

21. Balasubramanian R. Fully intermittent six month regimens for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
22. Caminero J.A. et al. Evaluation of a directly observed six-month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax*, 1996, 51:1130–1133.
23. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
24. Cao J.P. et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
25. A comparative study of daily and twice-weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment. 1. First report: the results at 12 months. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:573–593.
26. Polansky F., Vodrazkova A., Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

28. Каковы дозировки препаратов при ежедневной и прерывистой схемах химиотерапии?

Х. Ридер (H. Rieder)[1]

Современные дозировки противотуберкулезных препаратов, рекомендованные ВОЗ в мг на 1 кг массы тела, приведены в табл. 34 [*1*]. Тем не менее ВОЗ [*2*] и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (IUATLD) не рекомендует [*3*] применять прерывистые схемы, предусматривающие прием препаратов 2 раза в неделю, так как пропуск дозы ведет к неэффективности лечения и повышает риск токсических реакций.

В практическом плане полезно устанавливать дозировку препаратов, учитывая колебания массы тела пациента, а назначая препарат, указывать число таблеток. Масса тела больных туберкулезом, проживающих в разных странах, существенно различается, как это показано на рис. 12. Указанные колебания массы тела (отмеченные вертикальными пунктирными линиями) необходимо

Таблица 34

Дозировки противотуберкулезных препаратов (мг на 1 кг массы тела)[а]

Препарат	Суточная доза, мг/кг (диапазон)		
	ежедневное лечение	3 раза в неделю	2 раза в неделю[б]
Изониазид	5 (4–6)	10 (8–12)	15 (13–17)
Рифампицин	10 (8–12)	10 (8–12)	10 (8–12)
Пиразинамид	25 (20–30)	35 (30–40)	50 (40–60)
Стрептомицин	15 (12–18)	15 (12–18)	15 (12–18)
Этамбутол	15 (13–17)	30 (25–35)	45 (40–50)
Тиоацетазон	2,5 (2–3)	–	–

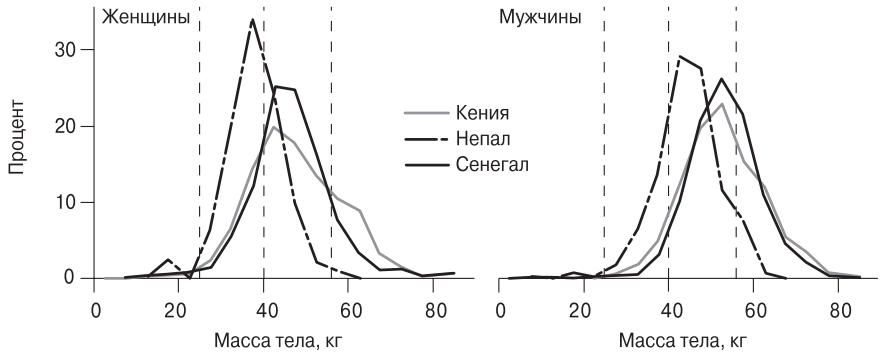
[а] Источник: пункты *1*, *2* в списке литературы.

[б] Схема не рекомендована ВОЗ и IUATLD, так как пропуск дозы ведет к неэффективности лечения и повышает риск токсических реакций.

[1] Специалист по здравоохранению Отдела туберкулеза Международного союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж (Франция).

Рис. 12

Колебания массы тела у больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты в Кении, Непале и в Сенегале[a]



[a] Источник: пункт *3* в списке литературы.

принимать во внимание, как рекомендует IUATLD *[2]*, адаптировать к стране. Это позволит убедиться в том, что большинство пациентов получают правильные дозы препаратов.

Однократный прием всей дозы может оказаться приемлемым для большинства пациентов. Такой альтернативный метод был использован в индийский пересмотренной противотуберкулезной программе [*4*]. Дети и пациенты с очень низкой массой тела принимали препараты в индивидуально рассчитанной дозе, а больные с необычно высокой массой тела получали дополнительные таблетки. Это позволяло использовать предварительную расфасовку препаратов, что облегчало проведение терапии.

Литература

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.220).
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
3. Enarson D.A. et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries.* Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
4. *India 1997. Revised National Tuberculosis Control Programme. Technical Guidelines for Tuberculosis Control.* New Delhi, Central TB Division, Directorate General of Health Services.

29. Что является основанием для рекомендаций по выбору дозировок противотуберкулезных препаратов?

Х. Ридер (H. Rieder)[1]

Каждый из противотуберкулезных препаратов начинает оказывать угнетающее влияние на микобактерии туберкулеза только при его определенной концентрации в среде. Минимальный уровень концентрации, когда начинает проявляться это действие, обозначают как минимальная ингибирующая концентрация (МИК). Эту величину определяют в условиях *in vitro*, тестируя множество диких штаммов и регистрируя величину концентрации препарата, когда начинает подавляться рост возбудителя. Поскольку все подобные исследования выполняются *in vitro*, то их результаты в значительной степени определяются примененной методикой. Поэтому показатели МИК различаются при использовании разных питательных сред (яичная, агаровая, на мясном бульоне).

Наиболее высокая доза препарата, которая обычно не вызывает токсических реакций, определяется в условиях *in vivo*. Если максимальная концентрация препарата, которую удается создать в крови, не вызывая при этом токсических реакций, ниже МИК *in vitro*, то данный препарат не может использоваться. Если максимально достигаемая концентрация препарата в сыворотке крови значительно превышает показатель МИК, то терапевтический предел данного препарата велик. Если же разница между создающейся концентрацией и МИК невелика, то это указывает на узкий диапазон лечебного действия препарата.

Третьим важным показателем наряду с МИК и максимальной концентрацией в сыворотке крови является продолжительность поддержания уровня препарата в сыворотке крови выше величины МИК. Этот показатель определяется по времени полувыведения препарата из крови. Содержание любого противотуберкулезного препарата в сыворотке крови должно поддерживаться на уровне выше МИК в течение времени, достаточного для того, чтобы оказать воздействие на микобактерии туберкулеза. Минимальная продолжительность такого периода у каждого из противотуберкулезных препаратов различная.

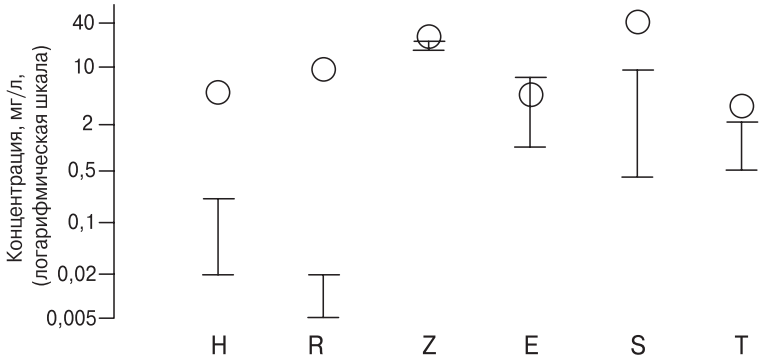
Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) препарата – концентрация, при которой препарат убивает микроорганизм, – имеет более важное значение, чем его МИК. Величина МБК всегда выше показателя МИК, а отношение МБК к МИК разное для каждого из препаратов.

[1] Специалист по здравоохранению Отдела туберкулеза Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж (Франция).

Рис. 13

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и максимальная концентрация в сыворотке крови изониазида (H), рифампицина (R), пиразинамида (Z), этамбутола (E), стрептомицна (S) и тиоацетазона (T)[a]

Кружки указывают на максимальную концентрацию в сыворотке крови (*in vivo*), а линии соответствуют МИК (*in vitro*). Результаты разных исследований.



[a] Источники: пункты *3–8* в списке литературы.

Максимально переносимая доза препарата и соответственно его максимальная концентрация в сыворотке крови определяется в клинических условиях. Терапевтический эффект от применения лекарственного средства устанавливается в условиях контролируемых клинических исследований. Их задачей является определение самой низкой дозы препарата, при приеме которой реже всего развиваются токсические реакции, а концентрация его в крови будет выше МИК или лучше – выше МБК.

Исследование, проведенное в Восточной Африке, имело целью выяснить, повышается ли эффективность лечения больных туберкулезом при увеличении дозы изониазида с 300 до 450 мг при его назначении в сочетании с тиоацетазоном [*1*]. Этого не произошло. Кроме того, имеются сведения, что увеличивается опасность развития токсических реакций на повышенные дозы изониазида, хотя в данном исследовании этого отмечено не было. Оптимальная суточная доза изониазида была установлена на уровне 300 мг. Была определена также оптимальная доза стрептомицина [*2*]. При длительном его назначении она равна 0,75 г и дает такие же результаты, как и введение 1,0 г препарата. Сниженные дозы этого антибиотика столь же надежно предупреждают развитие лекарственной устойчивости возбудителя и обеспечивают абациллирование мокроты. Описанный метод оценки, а именно установление баланса между токсичностью и максимальным лечебным уровнем, был применен при оценке всех противотуберкулезных препаратов и в настоящее время является рациональной основой для установления дозировок препаратов.

Суммарные сведения о взаимоотношениях между МИК и уровнем максимальной концентрации в сыворотке крови для шести основных противотубер-

кулезных препаратов приведены на рис. 13. Как видно из него, пределы терапевтического действия наиболее велики у изониазида и у рифампицина, а у других препаратов они гораздо уже [*3–8*].

Литература

1. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Fourth investigation: the effect of increasing the dosage of isoniazid. *Tubercle*, 1966, 47:315–339.
2. Johnston R.N. et al. Prolonged streptomycin and isoniazid for pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1964, 1:1679–1683.
3. Peloquin C.A. et al. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:703–710.
4. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 1978, 3:108–127.
5. Pahkla R. et al. Comparative bio availability of three different preparations of rifampicin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999, 24:219–225.
6. Davidson P.T., Hanh L.Q. Antituberculosis drugs. *Clinics in Chest Medicine*, 1986, 7:425–438.
7. Grosset J., Benhassine M. La thiacetazone (TB1): donnees experimentales et cliniques recentes. [Thiacetazone (Tb-1): recent experimental and clinical data.] *Advances in Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 1970, 17:107–153.
8. Zierski M. Pharmacology, toxicology and clinical use of pyrazinamide. *Praxis und Klinik der Pneumologie*, 1981, 35:1075–1105.

30. Какова оптимальная продолжительность химиотерапии?[1]

Т. Санта (T. Santha)[2]

Краткосрочные схемы химиотерапии обеспечивают исчезновение микобактерий туберкулеза из мазков и посевов мокроты у большинства больных уже через 2–3 мес. Абациллирование мокроты по методам посева к концу лечения отмечается у 97–100% больных. Главная задача состоит в идентификации тех схем, которые гарантируют наименьшее число (<5%) рецидивов.

Туберкулез легких, сопровождающийся выделением микобактерий по результатам бактериоскопии мазков мокроты

Несколько проведенных исследований показали, что 6-месячные курсы химиотерапии при использовании рифампицина и на протяжении всего курса лечения пиразинамида во время интенсивной фазы дают высокий эффект при лечении больных, выделяющих МБТ по результатам бактериоскопии мазков мокроты (табл. 35).

Такие схемы лечения обеспечивали эффект к концу приема препаратов почти у 100% больных, выделявших чувствительные к противотуберкулезным препаратам микобактерии. Рецидивы туберкулеза при последующем наблюдении в течение 2 лет отмечались редко (0–7% случаев).

Исследования, выполненные в Восточной Африке, выявили необходимость удлинения общей продолжительности химиотерапии до 8 мес у больных, которым рифампицин назначался только в интенсивной фазе лечения (табл. 36). Если лечение таких больных продолжалось всего 6 мес, а рифампицин не применялся в фазе продолжения лечения, то рецидивы туберкулеза наступали в 7–18% случаев. Если же общая длительность лечения достигала 8 мес, то рецидивы наблюдались реже (0–7%). Точно такая же частота рецидивов (5%) отмечена при удлинении второй фазы лечения до 6 мес и при непрерывном назначении изониазида в сочетании с этамбутолом [*12*].

Первоначальные исследования основывались на непрерывном, ежедневном приеме противотуберкулезных препаратов, по крайней мере в первой интенсивной фазе лечения. Последующие наблюдения, проведенные в Центре по исследованию туберкулеза в Мадрасе (в настоящее время Ченнай) и в Гонконге (в настоящее время Гонконг – Специальный административный район Китая) [*3*],

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Заместитель директора Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

Таблица 35

Продолжительность химиотерапии бациллярных больных туберкулезом легких при назначении рифампицина на поддерживающем этапе лечения

Страна, или территория	Год исследования	Схема[а]	Сроки лечения, мес.	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
Африка	1972	$2HRZS/4H_2 Z_2 S_2$	6	159	4	*1, 2*
	1978	2HRZS/4HR	6	166	3	*3, 4*
Гонконг[б]	1974	$2HRZS/4H_2 Z_2 S_2$	6	87	7	*5, 6*
Сингапур	1973	2HRZS/4HRZ	6	78	0	*7–9*
		2HRZS/4HR	6	80	2	
	1978	$2HRZS/4H_3R_3$	6	97	1	*10, 11*
		$2HRZ/4H_3R_3$	6	109	1	

[а] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; перед цифра перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.
[б] В настоящее время Гонконг – Специальный административный район Китая.

Таблица 36

Продолжительность лечения больных туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты без использования рифампицина в фазе продолжения лечения[а]

Страна, или территория	Год исследования	Схема[б]	Сроки лечения, мес	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
Африка	1972	2HRZS/4HT	6	179	7	*1, 2*
	1974	2HRZS/4HT	6	75	13	*13, 14*
		2HRZS/6HT	8	81	0	
		1HRZS/5HT	6	79	18	
		1HRZS/7HT	8	58	7	
Мадрас[в] (Индия)	1997	2HRZS/6HE	8	305	5	*12*

[а] Источник: пункт *12* в списке литературы.
[б] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифра перед буквами – количество месяцев лечения.
[в] В настоящее время Ченнай.

показали, что полностью прерывистая схема химиотерапии оказалась столь же успешной. К концу курса лечения эффект был достигнут почти у 100% больных, а рецидивы при последующем наблюдении наступили в 2–7% случаев (табл. 37). Существенным преимуществом прерывистой схемы химиотерапии было значительное сокращение частоты и тяжести побочных реакций.

Результаты приведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что впервые выявленных больных, выделяющих микобактерии туберкулеза по данным бактериоскопии мазков мокроты, можно успешно лечить как по непрерывной, так и по прерывистой схеме. Продолжительность приема препаратов должна быть не менее 6–8 мес, причем 8-месячные курсы необходимы в случаях, когда рифампицин не назначался во второй фазе продолжения лечения [*5*]. Продолжительность интенсивной фазы лечения должна быть не менее 2 мес.

Туберкулез легких, не сопровождающийся обнаружением микобактерий в мазках мокроты

Оптимальная продолжительность химиотерапии больных туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты была изучена в исследовании, проведенном в Гонконге. Режим химиотерапии, включавший изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин, назначался больным с подозрительными на туберкулез изменениями на рентгенограммах легких. Микобактерии искали в пяти мазках последовательно собранных образцов

Таблица 37

Прерывистая краткосрочная химиотерапия[а]

Страна, или территория	Год исследования	Схема[б]	Сроки лечения, мес	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
Гонконг[в]	1974	$4H_3R_3Z_3S_3/2H_2Z_2S_2$	6	71	6	*5, 6*
		$2H_3R_3Z_3S_3/4H_3R_3S_3$	6	220	3	
Мадрас[г] (Индия)	1980	$2H_3R_3Z_3S_3/4H_2R_2S_2$	6	111	2	*15, 16*
		$2H_3R_3Z_3S_3/4R_2H_2$	6	101	3	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4H_2R_2S_2$	6	108	3	
		$2H_2R_2Z_2S_2/4R_2H_2$	6	102	6	
	1995	$2H_3R_3Z_3E_3/4H_2R_2$	6	519	7	

[а] Источник: пункт *3* в списке литературы.

[б] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифра перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.

[в] В настоящее время Гонконг – Специальный административный район Китая.

[г] В настоящее время Ченнай.

мокроты. Продолжительность проведения химиотерапии варьировалась от 2 до 4 мес (табл. 38). Рецидивы были более частыми после курсов химиотерапии продолжительностью 2–3 мес. Проведенные наблюдения позволили сделать вывод о том, что сроки лечения больных туберкулезом легких при отсутствии микобактерий по результатам бактериоскопии мокроты должны быть не меньше 4 мес. Однако более надежным и правильным, по рекомендации ВОЗ, является лечение таких больных в течение 6 мес.

Результаты дальнейшего сокращения продолжительности химиотерапии

Две группы исследователей во Франции и в Индии изучали возможность дальнейшего сокращения продолжительности лечения больных туберкулезом легких. Испытывались трехмесячные схемы непрерывного приема противотубер-

Таблица 38

Продолжительность химиотерапии больных туберкулезом легких при исходно отрицательных результатах бактериоскопического исследования мазков мокроты в Гонконге[а,б]

Год исследования	Посев на микобактерий туберкулеза вначале	Схема[в]	Сроки лечения, мес	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
1976	Отрицательный	Без лечения	–	176	40	*17–19*
		2HRZS	2	165	4	
		3HRZS	3	162	2	
		3PHS/H_2S_2	12	160	0	
	Положительный	2HRZS	2	72	15	
		3HRZS	3	69	9	
		2PHS/H_2S_2	12	68	0	
1978	Отрицательный	3HRZS	3	364	1	*20*
		$3H_3R_3Z_3S_3$	3	345	1	
		$4H_3R_3Z_3S_3$	4	325	1	
	Положительный	4HRZS	4	157	3	
		$4H_3R_3Z_3S_3$	4	136	3	
		$6H_3R_3Z_3S_3$	6	166	4	

[а] Источник: пункты *18–20* в списке литературы.
[б] Гонконг – Специальный административный район Китая.
[в] H – изониазид, P – протионамид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифра перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.

Таблица 39

Укороченная химиотерапия туберкулеза легких, сопровождающегося обнаружением микобактерий по результатам бактериоскопии мазков мокроты

Страна, или территория	Год исследования	Схема[а]	Сроки лечения, мес	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
Сингапур	1973	2HRZS/2HRZ	4	79	11	*7–9*
		2HRZS/2HR	4	77	8	
Африка	1976	2HRZS/2HRZ	4	104	16	*21, 22*
		2HRZS/2HR	4	104	11	
Мадрас[б] (Индия)	1977	3HRZS	3	200	20	*23, 24*
	1974	2HRZS/3$H_2Z_2S_2$	5	129	–	*25, 26*
	1977	3HRZS/2$H_2Z_2S_2$	5	187	4	*23*

[а] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифры перед буквами – количество месяцев лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.
[б] В настоящее время Ченнай.

кулезных препаратов 90 доз (HRZS) (табл. 39). Ежедневный прием всех четырех указанных препаратов в течение 3 мес способствовал исчезновению микобактерий из мокроты почти у всех 100% больных в Индии. Однако у 20% из них вскоре наступили рецидивы туберкулеза легких, сопровождавшиеся возобновлением бактериовыделения [*23*]. Если количество дозировок этих же препаратов уменьшалось, но лечение продолжалось более длительное время – например, в течение 2 мес 3 раза в неделю (27 доз) с последующим приемом препаратов 2 раза в неделю в течение еще 4 мес (36 доз), т. е. 63 дозы за 6 мес, то частота последующих рецидивов сокращалась до 4–6%. Следовательно, период приема препаратов представлялся более важным фактором, чем количество принятых доз [*15, 16*].

Высокая частота рецидивов туберкулеза (8–16%) отмечена при одновременно проводившемся исследовании четырехмесячной схемы лечения [*7–9*]. Несколько более благоприятные результаты отмечены при проведении пятимесячных курсов химиотерапии в Мадрасе (схемы 2HRZS/3HZS, а также 3HRZS/2$H_2Z_2S_2$). Рецидивы процесса отмечены у 4–5% больных. Однако это было единственным исследованием, в котором изучалась пятимесячная схема химиотерапии, и благоприятные результаты были получены, принимая во внимание, что все 5 мес лечения больные получали стрептомицин.

Таким образом, проведенные испытания показали, что в настоящее время нет практически приемлемых схем лечения бациллярных больных туберкулезом легких продолжительностью менее 6 мес.

Какова оптимальная продолжительность стандартной химиотерапии без использования рифампицина?

Нередкими являются ситуации, при которых рифампицин или недоступен, или рифампицин и пиразинамид не могут быть назначены больному. До открытия рифампицина и пиразинамида лечение больных должно было продолжаться длительное время. Больные, выделявшие микобактерии по данным бактериоскопии мазков мокроты перед началом лечения, становились абациллярными спустя приблизительно 6 мес после начала таких схем химиотерапии. Тем не менее даже после 6 мес лечения изониазидом, стрептомицином и тиоацетазоном рецидивы туберкулеза легких развивались почти у четверти таких больных (табл. 40).

Тем не менее имеются убедительные подтверждения того, что увеличение продолжительности такого лечения до 18 мес и более весьма незначительно, если вообще сколько-нибудь, улучшает результаты лечения или сокращает число рецидивов [*6*].

Присоединение стрептомицина к основной схеме терапии тиоацетазоном в сочетании с изониазидом при ежедневном лечении в течение 8 нед дало эффект у 96% больных. Согласно этому исследованию, проведенному в Восточной Африке, лекарственная устойчивость была редкой даже у пациентов, которым не помогло лечение. Отсутствие эффекта от интенсивной терапии в течение первых двух нед после ее начала было отмечено у 10% больных, как правило при первичной лекарственной устойчивости к изониазиду. Абациллирование мокроты у больных, получавших стрептомицин в течение только первых 4 нед интенсивной терапии, было почти таким же эффективным (на 2% меньше), чем у больных, дополнительно получавших стрептомицин в течение 8 нед (табл. 41).

Таблица 40

Продолжительность химиотерапии без использования рифампицина

Страна, или территория	Год исследования	Схема[а]	Сроки лечения, мес.	Число наблюдавшихся больных	Показатель рецидивов за 2 года, %	Номер в списке литературы
Восточная Африка	1970	6HTS	6	104	22	*27, 28*
		6HS	6	112	29	
		2HTS/16HT	18	133	3	*28*
Мадрас[б] (Индия)	1962	12HT	12	72	19	*29*
		12HP	12	454	17	
		12EHE	12	107	16	
		$12H_2S$	12	199	9	

[а] H – изониазид, P – протионамид, Z – пиразинамид, S – стрептомицин; цифра перед буквами – месяцы лечения, цифра в нижнем индексе – число доз в неделю.
[б] В настоящее время Ченнай.

Таблица 41

Результаты ежедневного лечения стрептомицином в сочетании с изониазидом и тиоацетазоном (STH) в течение 2, 4 или 8 нед с последующим продолжением терапии только изониазидом и тиоацетазоном, в фазе продолжения лечения, оценка через 1 год[а]

Страна или территория	Продолжительность начальной фазы (STH)	Число больных	Доля абацилированных больных, %	Доля устойчивых к изониазиду больных, %	Номер в списке литературы
Восточная Африка	8 нед	162	96	3	*30*
	4 нед	159	94	5	
	2 нед	161	90	10	
	TH без S[б]	147	88	10	

[а] Источник: пункт *1* в списке литературы.
[б] Тиоацетазон плюс изониазид, без первоначального добавления стрептомицина.

Согласно заключению, сделанному на основании проведенных исследований, стрептомицин желательно присоединять к схеме лечения изониазидом и тиоацетазоном в течение первых 8 нед. Если это невыполнимо, то следует стремиться к его назначению хотя бы первые 4 нед лечения.

Другие исследования, проведенные в Мадрасе и в Сингапуре, не отметили никаких дополнительных преимуществ от удлинения начальной интенсивной фазы лечения на 2 нед. Окончательные результаты лечения от этого не улучшались [*31, 32*]. Исследование эффективности интенсивной фазы лечения тремя названными препаратами, назначавшимися по прерывистой схеме, было проведено в Чехословакии [*33*]. Результаты такого лечения оказались одинаковыми при удлинении начальной интенсивной фазы лечения до 13 нед (эффективность 98 и 99% соответственно). Следовательно, оптимальная продолжительность интенсивной фазы по принятым стандартным и долгосрочным схемам равна 8 нед.

Литература

1. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African-British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237–240.
2. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuber culosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471–475.
3. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1983, 64:153–166.

4. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. *Tubercle*, 1986, 67:5–15.
5. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:219–228.
6. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuber culosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201–210.
7. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:579–585.
8. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:779–783.
9. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle*, 1981, 62:95–102.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1147–1150.
11. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374–378.
12. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509–517.
13. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report. Third East African/British Medical Research Councils study. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:39–48.
14. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
15. Balasubramanian R. Fully intermittent 6 months regimen for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
16. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–5.
17. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy. *Lancet*, 1979, 1:1361–1364.
18. A controlled trial of a 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: the results at 30 months. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1981, 124:138–142.

19. A controlled trial of 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:23–28.
20. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:871–876.
21. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. East African and British Medical Research Councils. *Lancet*, 1978, 2:334–338.
22. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. East African/British Medical Research Councils Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1981, 123:165–170.
23. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.
24. Balasubramanian R et al. Five year results of a 3-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1990, 71:253–258.
25. Study of chemotherapy regimens of 5 and 7 months' duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1983, 64:73–91.
26. Santha T et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in South India - 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229–234.
27. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African-British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237–240.
28. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:3–8.
29. Tripathy SP. Relapse in tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1981, 28:45–57.
30. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa-fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals, clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. *Tubercle*, 1970, 51:123–151.
31. Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1973, 2:7–11.
32. Lee S.K. A Singapore study of intermittent regimens plus isoniazid for pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:109–113.
33. Polansky F., Vodrazkova A., Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

31. Каковы наиболее обычные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов первого ряда и какова процедура возобновления приема препаратов?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Изониазид [*1–3*]

Побочные реакции

- Высыпания на коже.
- Сонливость и заторможенность.
- Периферическая нейропатия (парестезия, онемение и боли в конечностях).
- Гепатит.

Редкие побочные реакции

- Судороги, пеллагра, артралгия, анемия, липоидные реакции.

Лечебная тактика

- При реакции со стороны кожи – описано ниже.
- При летаргии – симптоматическое лечение, успокаивающее.
- При периферической нейропатии – профилактическое назначение витамина B_6 (пиридоксин) 10 мг/сут или витаминов комплекса В. При уже развившейся нейропатии доза пиридоксина повышается до 50–75 мг/сут.
- При гепатите – описано ниже.

Рифампицин

Побочные реакции

- Нарушения со стороны желудка и кишечника (боли в животе, тошнота, рвота).
- Гепатит.

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

- Распространенные кожные реакции.
- Тромбоцитопеническая пурпура.
- При интермиттирующем назначении – гриппоподобный синдром.

Редкие побочные реакции

- Остеомаляция, псевдомембранозный колит, псевдоадреналовый криз, острая почечная недостаточность, шок, гемолитическая анемия.

Рифампицин может провоцировать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде анорексии, тошноты, рвоты, болей в животе. Эти симптомы возникают вскоре после приема этого препарата и могут длиться несколько часов. В отличие от них, гриппоподобный синдром выражается лихорадкой, ознобом, резкой слабостью, головной болью и болями в костях.
Рифампицин является мощным фактором, индуцирующим ферментативную активность, поэтому при его приеме может существенно снижаться уровень в сыворотке крови других лекарственных средств, принимаемых больным. Это имеет значение, например, у женщин, пользующихся пероральными контрацептивами. Пациентов следует предупреждать, что под влиянием рифампицина выделения организма (моча, слезы, сперма и пот) могут приобретать красноватое или оранжевое окрашивание.

Лечебная тактика

- При нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта больного следует успокоить. Если же эти нарушения настолько сильны, что угрожают прервать химиотерапию, то следующие 3 или 4 дозы можно назначать в виде суспензии с симптоматическим противорвотным средством (например, с метоклопрамидом). В крайнем случае прием рифампицина одновременно с небольшим количеством пищи помогает продолжать лечение у большинства пациентов [*1*]. Пища, принятая одновременно с рифампицином, несколько замедляет его всасывание, но это гораздо предпочтительнее, чем полная отмена препарата.
- При гепатите и кожных реакциях – описано ниже.
- Побочные реакции, такие, как тромбоцитопеническая пурпура, шок, острая почечная недостаточность или гемолитическая анемия, требуют немедленной отмены рифампицина и отказа от его применения в будущем.
- При развитии гриппоподобного синдрома переход с прерывистой схемы на ежедневный прием рифампицина может устранить реакцию.

Пиразинамид

Побочные реакции

- Артралгия.
- Гепатит.

Редкие побочные реакции

- Диспептические явления, кожные реакции, сидеробластная анемия.

Пиразинамид провоцирует боли в суставах из-за того, что затрудняет выведение мочевой кислоты почками. Высокая концентрация мочевой кислоты может вызывать картину подагры. Тяжелые гепатотоксические реакции отмечены при назначении пиразинамида вместе с рифампицином пациентам с латентной туберкулезной инфекцией.

Лечебная тактика

- Назначение простых анальгетиков обычно устраняет жалобы на боли в суставах. Индометацин используют при более сильных артралгиях. При развитии выраженной клинической картины подагры может потребоваться назначение колхицина. Боли в суставах возникают значительно реже при прерывистых схемах химиотерапии (3 раза в неделю). Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, не сопровождающееся клинической симптоматикой, не требует ни изменения лечебной тактики, ни дополнительного назначения медикаментов.
- При гепатите – описано ниже.

Этамбутол

Побочные реакции

- Основное побочное действие этамбутола проявляется развитием ретробульбарного неврита.

Редкие побочные реакции

- Распространенные кожные реакции, артралгия, периферическая нейропатия, в крайне редких случаях гепатит.

Примечание. Этамбутол может вызвать нарушение зрения – нарушение восприятия красного и зеленого цветов, затуманивание, снижение остроты зрения. Тем не менее его токсичность зависит от дозы и проявляется редко, если принимать препарат ежедневно в расчете 15 мг на 1 кг массы тела или 3 раза в неделю в расчете 25 мг на 1 кг массы тела.

Лечебная тактика

- Практика точно установила полезность исследования остроты зрения пациентов перед назначением им этамбутола. Все больные должны быть предупреждены о необходимости консультации окулиста при появлении первых признаков изменения зрения. Возникшие нарушения обычно ликвидируются в течение нескольких недель после отмены этамбутола. Некоторые программы предусматривают ежемесячные тесты на воспри-

ятие красного и зеленого цветов [например, тесты Исихары (Ishihara)], хотя полезность подобных тестов не была доказана.

Стрептомицин

Малые побочные реакции

- Боль, сыпь, уплотнения на местах инъекций.
- Онемение вокруг рта и звон в ушах после инъекции.

Значительные побочные реакции

- Гиперчувствительность кожи.
- Повреждение вестибулярного и слухового нервов у пациента, а у беременных женщин также и плода.
- Повреждение почек.

Лечебная тактика

- При малых побочных реакциях успокаивающие мероприятия.
- При гиперчувствительности кожи – описано ниже.
- Опасность вестибулярных, слуховых и почечных нарушений увеличивается по мере повышения дозировки и с возрастом пациента. Доза стрептомицина не должна превышать 15–20 мг/кг и должна снижаться у пациентов в возрасте старше 45 лет. Нарушения со стороны вестибулярного аппарата и слуха обычно возникают уже в первые 2 мес лечения, проявляясь звоном в ушах, головокружением, атаксией и/или глухотой. Эти изменения обычно обратимы, если стрептомицин отменяют или снижают его дозировку. Интермиттирующее назначение препарата (3 раза в неделю) реже вызывает тяжелые токсические изменения.

Тиоацетазон

Обычные побочные реакции

- Высыпания на коже, в редких случаях поражение слизистых оболочек.

Редкие побочные реакции

- Острая печеночная недостаточность, агранулоцитоз. Эксфолиативный дерматит с возможным летальным исходом более часто отмечается у ВИЧ-инфицированных.

Лечебная тактика

- Если появляются высыпания на коже или иные признаки гиперчувствительности, то препарат следует отменить и более никогда его не назначать. После ликвидации осложнений вместо тиоацетазона можно назначить этамбутол. Так как тиоацетазон особенно часто оказывает побочное действие у ВИЧ-инфицированных больных, его не следует использовать при подозрении на эту сопутствующую патологию, а также в регионах со значительным распространением ВИЧ-инфекции (см. главу 32 «Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду, и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиацетазоном?»). Тактика лечения при развитии гиперчувствительности кожи описана ниже.

Реакции кожной и генерализованной гиперчувствительности на противотуберкулезные препараты

Кожные реакции

Зуд без высыпаний или с незначительными высыпаниями

Если пациент, получающий химиотерапию без тиоацетазона (см. выше), начинает ощущать зуд кожи без высыпаний на ней или с очень небольшой сыпью, то симптоматическое лечение антигистаминными препаратами позволяет устранить эти жалобы и продолжить химиотерапию. Тем не менее за больными необходимо тщательно наблюдать при каждом последующем приеме противотуберкулезных препаратов.

Зуд, сопровождающийся выраженными или тяжелыми высыпаниями

Появление значительных или тяжелых высыпаний на коже требует отмены всех лекарственных препаратов.

Лечебная тактика при тяжелых высыпаниях

Назначение кортикостероидов необходимо при появлении обширной сыпи, при симптомах вовлечения слизистых оболочек, при гипотензии или тяжелом общем состоянии больного. Доза преднизолона при назначении внутрь равна 40–60 мг в сутки. Продолжительность его применения зависит от реакции на его прием, темпы последующего снижения дозировки преднизолона также определяются скоростью ликвидации изменений на коже и слизистых оболочках. Противотуберкулезные препараты следует отменить вплоть до полного устранения возникших нарушений.

Возобновление приема противотуберкулезных препаратов
После ликвидации побочного действия прием противотуберкулезных препаратов может быть возобновлен по следующей схеме:

День	Препарат, доза
1	Изониазид 50 мг
2	Изониазид 300 мг
3	Рифампицин – изониазид (RH) (половина таблетки)
4	Рифампицин – изониазид (RH) (одна таблетка)
5	Рифампицин – изониазид (RH) (полная доза)
6	Схема 5-го дня + пиразинамид (половина таблетки)
7	Схема 5-го дня + пиразинамид (одна таблетка)
8	Схема 5-го дня + пиразинамид (полная доза)
9	Схема 8-го дня + этамбутол (половина таблетки)
10	Схема 8-го дня + этамбутол (одна таблетка)
11	Схема 8-го дня + этамбутол (полная доза)
12	Полная доза рифампицина – изониазида + пиразинамид + этамбутол.

Изониазид и рифампицин реже всего становятся причиной побочных реакций, поэтому их возобновляют в первую очередь. Препараты, указанные в нижней части таблицы, чаще становятся причиной развития побочных эффектов. Если побочные кожные реакции были выраженными, то возобновлять прием препаратов следует с уменьшенных дозировок. Если удалось восстановить адекватную схему химиотерапии (например, изониазид, рифампицин и пиразинамид), то следует избегать риска и не назначать дополнительные препараты (например, стрептомицин).

Лекарственный гепатит

Признаки, указывающие на необходимость прекратить прием лекарственных средств
Транзиторное бессимптомное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови нередко отмечается в первые недели химиотерапии. Перерыв или отмена лечения не показаны, если при этом отсутствуют анорексия, выраженное недомогание, тошнота или клинически выраженная желтуха. Появление таких симптомов, как упорная тошнота, изменения психики и кровоточивость, указывающих на развитие острой печеночной недостаточности, требуют немедленного прекращения приема противотуберкулезных препаратов.

Лечебная тактика при желтухе и других серьезных нарушениях
Развитие желтухи или любых иных признаков, характерных для острой печеночной недостаточности, требует обязательной отмены химиотерапии вплоть

до ликвидации всех этих нарушений и возвращения показателей трансаминаз к их исходному уровню. При невозможности определить активность трансаминаз назначение противотуберкулезных препаратов можно возобновить не ранее чем через 2 нед после устранения возникших нарушений. Необходимо иметь в виду возможность других причин развития гепатита.

Возобновление противотуберкулезной химиотерапии

Прежняя схема химиотерапии может быть возобновлена частично или полностью после ликвидации симптомов гепатита. Однако если гепатит был тяжелым, сопровождался угрозой для жизни и не был вызван вирусной инфекцией, то более безопасным будет назначение стрептомицина, изониазида и этамбутола.

Симптоматически обоснованная лечебная тактика при реакциях на лекарственные препараты

Малые побочные реакции, не требующие прекращения терапии

Симптомы	Препарат	Лечебная тактика
Боль в животе, тошнота	Связана с рифампицином	Успокоить пациента
Жжение стоп	Связанная с изониазидом периферическая нейропатия	Продолжить прием изониазида, присоединить пиридоксин в дозе 50–75 мг/сут. Более высокие дозы пиридоксина могут препятствовать действию изониазида
Сонливость	Связана с изониазидом	Успокоить пациента
Диспептические явления	Любой из препаратов при назначении внутрь	Успокоить пациента; запивать препарат небольшим количеством воды; принимать в течение более длительного периода (например, по 20 мин.); принимать с небольшим количеством пищи, при неэффективности назначить противорвотные средства
Боли в суставах	Связаны с пиразинамидом	Продолжать прием пиразинамида, использовать аспирин или нестероидные противовоспалительные средства, перейти на прерывистую схему приема, при возможности под непосредственным наблюдением
Красная моча	Связана с рифампицином	Успокоить пациента
Женщины, принимающие рифампицин	Рифампицин способен снижать эффективность пероральных контрацептивов	Применять иные методы контрацепции

Тяжелые побочные реакции, требующие отмены химиотерапии

Симптомы	Препарат	Лечебная тактика
Потеря слуха	Связана со стрептомицином	Осмотреть слуховой проход, исключить наличие серной пробки. Отменить стрептомицин, если нет иных причин глухоты, заменить его этамбутолом
Головокружение	Истинное головокружение, нистагм связаны со стрептомицином	**Отменить** стрептомицин. При отсутствии нистагма попытаться лечить сниженными дозами в течение 1 нед.; при неэффективности заменить стрептомицин этамбутолом
Генерализованные реакции с шоком и пурпурой	Возможна связь с рифампицином, пиразинамидом и/или стрептомицином	**Отменить** все препараты, использовать иные комбинации лекарственных средств
Желтуха	Возможно вызвана лекарственным гепатитом	**Отменить** все противотуберкулезные препараты вплоть до нормализации уровня печеночных ферментов (см. текст)
Выраженные и тяжелые высыпания на коже	Возможна связь с любым из противотуберкулезных препаратов	**Отменить** противотуберкулезные препараты (см. текст)
Нарушения зрения	Связаны с этамбутолом	Контролировать зрение. **Отменить** этамбутол
Рвота, спутанность сознания	Подозрение на лекарственный гепатит	Срочно определить уровень печеночных ферментов. При невозможности **отменить** противотуберкулезные препараты и вести наблюдение

Литература

1. Girling D.J. Adverse effects of tuberculosis drugs. *Drugs*, 1982, 23:56–74.
2. Harries A.D., Maher D. *TB/HIV: a clinical manual.* Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).

32. Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиоацетазоном?[1]

Х. Ридер (H. Rieder)[2]

Тиоацетазон является одним из самых давноизвестных противотуберкулезных препаратов. В конце 1940-х годов, когда его только начали применять, не было никаких сомнений в достаточно высокой эффективности этого лекарственного средства. Однако из-за больших доз, использовавшихся в то время, при лечении тиоацетазоном нередко отмечали побочные реакции и проявления токсичности. Поэтому спустя несколько лет, когда на сцене появился изониазид, тиоацетазон был быстро забыт.

В начале 1960-х годов было проведено несколько исследований, посвященных применению тиоацетазона вместе с изониазидом. Целью этих исследований было найти вместо ПАСК такой препарат, который бы также препятствовал бы развитию резистентности туберкулезных бактерий к изониазиду, но был бы эффективным в меньших дозах и в то же время более дешевым. Было проведено множество пилотных исследований, прежде чем удалось подобрать оптимальные дозы обоих препаратов. В результате была рекомендована схема лечения, включающая ежедневный однократный прием этих двух препаратов – 150 мг тиоацетазона и 300 мг изониазида. Было доказано, что эта схема лечения эффективна в такой же мере, как и стандартная комбинация ПАСК и изониазида.

Тиоацетазон в сочетании с изониазидом с дополнительным введением стрептомицина в начале лечения

Несколько исследований было проведено с целью установить, какое влияние оказывает присоединение третьего препарата к комбинации изониазида с тиоацетазоном в начальной фазе лечения. Прежде всего таким третьим препаратом был стрептомицин, дававший одинаковый эффект при его введении в течение 4 или 8 недель.

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж (Франция).

Во многих развивающихся странах схемы лечения, включающие тиоацетазон, получили широкое распространение, поскольку они обладали рядом преимуществ:

- Удобство для больных, поскольку можно было принимать всего лишь одну таблетку в день.
- Наименьшая стоимость схемы лечения режима при ее эффективности.
- Возможность длительного хранения. Сохранность тиоацетазона даже в условиях тропического климата.

Эффективность тиоацетазона с изониазидом в повседневной практике

Важная информация была получена при сопоставлении результатов исследований в Кении с данными, полученными при лечении больных в условиях рутинной противотуберкулезной службы [*1*]. Схема лечения обеих групп больных была одинаковой. Она предусматривала назначение трех лекарственных средств (300 мг изониазида, 150 мг тиоацетазона и 1 г стрептомицина) ежедневно на протяжении 2 мес. В последующем лечение проводилось только изониазидом (300 мг) и тиоацетазоном (150 мг), назначавшимися в единой таблетке ежедневно в течение 10 мес. Абациллирование мокроты к 12-му месяцу наблюдения было достигнуто у 96% больных в Кении по сравнению с 76% в группе леченных в «рутинных» условиях [*1*]. Анализ полученных материалов убедительно показал их зависимость от аккуратности приема препаратов и от продолжительности терапии после первой интенсивной фазы лечения. Так, более неблагоприятные результаты отмечены у больных, нерегулярно принимавших противотуберкулезные препараты или прекращавших лечение досрочно. Регулярное лечение в течение всего года давало хорошие результаты. Установлено, что среди рутинно леченных было гораздо больше нарушителей режима, чем среди больных, наблюдавшихся в Кении. Таким образом, нерегулярность приема препаратов в фазе продолжения лечения могла свести к нулю эффект, достигнутый в начальном периоде интенсивного лечения. Адекватная эффективность химиотерапии туберкулеза даже препаратами первого ряда может быть достигнута только при высоком уровне дисциплины и регулярности в соблюдении режима лечения.

Тиоацетазон плюс изониазид в фазе продолжения лечения после интенсивной фазы с использованием рифампицина

Исследования, проведенные в Восточной Африке, имели целью установить эффективность следующего режима лечения больных туберкулезом [*2*]. В первой фазе лечения больным в течение 2 мес назначали изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин. В последующие 6 месяцев лечение проводилось изониазидом и тиоацетазоном (2HRZS/6HT). Полученные результаты приведены в табл. 42.

Именно данная схема химиотерапии стала наиболее рекомендуемой большинством национальных программ борьбы с туберкулезом в странах с ограни-

Таблица 42

Результаты химиотерапии у больных, леченных по схеме 2HRZS/6HT[a]

Результаты терапии	Чувствительность штаммов перед началом лечения изониазидом	
	чувствительные	устойчивые
Лечение неэффективно	0 из 81	1 из 8
Рецидивы	0 из 81	1 из 7

[a] Источник: пункт *2* в списке литературы.

ченными ресурсами. Ее назначают, как правило, впервые выявленным и ранее не лечившимся больным туберкулезом при бактериовыделении по данным бактериоскопии мазков мокроты. Ее преимуществами являются:

- Наименьшая стоимость краткосрочного лечения при его высокой эффективности у больных с сохраненной чувствительностью возбудителя.
- Непосредственное наблюдение за приемом препаратов может быть налажено в интенсивной фазе лечения. Во второй фазе химиотерапии пациент сам отвечает за регулярность приема препаратов. Вероятность селекции штаммов, устойчивых к рифампицину, невелика, даже при исходной резистентности к изониазиду.
- Возможность излечения сохраняется даже у пациентов с отрицательными результатами данной схемы химиотерапии при назначении им только препаратов первого ряда (рифампицин и этамбутол), к которым, вероятнее всего, сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза.

Тиоацетазон и ВИЧ-инфекция

Изменения на коже являются наиболее серьезными осложнениями при приеме тиоацетазона. Вначале они могут выражаться зудом, в последующем возникают высыпания. Они нередко быстро прогрессируют и создают картину токсического эпидермолиза, заканчивающегося летально в 20–30% случаев. Исследование, проведенное в Кении, убедительно продемонстрировало причинную связь возникновения подобных реакций на тиоацетазон с наличием ВИЧ-инфекции [*3*]. Эта ассоциация настолько достоверна, а осложнения угрожающи, что сложилось твердое и общепризнанное правило: никогда не назначать тиоацетазон больным с установленной или только заподозренной ВИЧ-инфекцией. Более того, появление изменений на коже в процессе лечения тиоацетазоном требует немедленной отмены этого препарата и отказа от его использования в будущем.

Высокая распространенность как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции характерна для многих регионов, где эти оба заболевания поражают одних и тех же пациентов. Поскольку тестирование на ВИЧ доступно далеко не всегда и ВИЧ-статус больных туберкулезом часто остается неизвестным, тиоацетазон не сле-

дует использовать в регионах, где ВИЧ-инфекция получила большое распространение.

Альтернативная схема химиотерапии (изониазид и этамбутол), назначенная на протяжении всей поддерживающей фазы лечения, хорошо переносится такими пациентами и дает столь же высокий результат [*4*]. Ее недостатками являются более высокая стоимость и невозможность продолжительного хранения этамбутола. Из-за этого стандартные схемы повторной химиотерапии, рекомендованные ВОЗ в отношении больных, неэффективно леченных первоначально, могут не давать удовлетворительных результатов. В подобных ситуациях может быстро возникать устойчивость возбудителей к этамбутолу, а затем также и к рифампицину, особенно у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией [*5*].

Литература

1. Kent P.W. et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of the results achieved in controlled clinical trials with those achieved by the routine treatment services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.
2. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
3. Nunn P. et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
4. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509–517.
5. Vernon A. et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet*, 1999, 353:1843–1847.

33. В какой степени ведение больных внелегочным туберкулезом отличается от лечения больных туберкулезом легких?

Р. Баласубраманьян (R. Balasubramanian)[1],
Р. Раджсуари (R. Rajseswari)[1],
Т. Санта (T. Santha)[1]

Трудности диагностики

Лечение больных внелегочными формами туберкулеза во многих отношениях отличается от лечения больных туберкулезом легких. Это, прежде всего, связано с трудностями диагностики, часто заставляющими применять эмпирическое лечение без подтверждения этиологии процесса бактериологическими или гистологическими данными. Диагноз, поставленный только на основании клинической симптоматики, часто приводит к гипердиагностике туберкулеза и назначению совершенно ненужного лечения [*1*]. Проблема диагностики в развивающихся странах еще более усложняется из-за недостатка диагностических средств. Туберкулез вообще может быть не заподозрен при обследовании больного, что приводит к задержке или полному отсутствию специфической терапии [*2*]. Возможность развития внелегочного туберкулеза у всех возрастных групп населения дополнительно усложняет его диагностику и лечение.

Лечение и ведение больных внелегочным туберкулезом

Внелегочный туберкулез обычно сопровождается олигобациллярностью, поэтому любая схема химиотерапии, эффективная в отношении туберкулеза легких, вероятно, окажется столь же эффективной и при лечении больных внелегочным туберкулезом. Внелегочные поражения можно классифицировать с позиций лечебной тактики на тяжелые и не столь тяжелые формы. К числу тяжелых форм относятся: туберкулезный менингит, туберкулез нервной системы, туберкулез позвоночника, абдоминальный туберкулез, двусторонний плеврит, перикардит, туберкулез суставов и костей с множественной локализацией. Другие формы внелегочного туберкулеза относят к группе нетяжелых.

Опубликовано весьма немного сообщений о краткосрочной химиотерапии внелегочного туберкулеза [*3*]. Трудности в уточнении срока, когда можно оценивать эффективность лечения, способствовали значительным вариациям

[1] Заместитель директора Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

Таблица 43

Эффективность схем лечения при разных формах внелегочного туберкулеза

Формы	Схемы лечения[a]	Продолжительность лечения, мес	Число больных	Период наблюдения,мес.	Благоприятный результат лечения,%	Номер в списке литературы
Туберкулез позвоночника	6HR + модифицированное гонконгское хирургическое лечение	6	78	120	90	*6*
	6HR	6	78	120	94	
	9HR	9	79	120	99	
Болезнь Потта	Радикальная хирургия + 2HERS/7H_2R_2	9	20	60	90	*7*
	2HERS/7H_2R_2	9	11	60	73	
Туберкулезный лимфаденит	2$H_3R_3Z_3S_3$/4H_2S_2	6	168	36	97	*8*
Абдоминальный туберкулез	2HRZ/4HR	6	85	60	94	*9*
	EHS/HE	12	93	60	87	
Туберкулема головного мозга	3HRZ/3H_2R_2	9	47	24	89	*10*
	3$H_3R_3Z_3$/6H_2R_2	9	44	24	91	

[a] H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин; цифра перед буквами – месяцы лечения, цифра в нижнем индексе после букв – число доз в неделю.

в продолжительности химиотерапии. Кроме того, было проведено весьма мало контролируемых клинических исследований [*4*]. Принципы, заложенные в основу диагностики и ведения больных внелегочным туберкулезом, были сформулированы главным образом на основании опыта рандомизированных контролируемых климатических исследований больных туберкулезом легких. Однако ряд исследований в отношении больных туберкулезом позвоночника, туберкулезом периферических лимфатических узлов, абдоминальным туберкулезом и пациентов с туберкулемами головного мозга четко доказали эффективность коротких курсов химиотерапии (6–9 мес) как у детей, так и у взрослых [*5*]. Хороший эффект при этом отмечался у 87–99% всех лечившихся больных (табл. 43). Прерывистые схемы лечения оказались столь же эффективными, как и схемы с ежедневным непрерывным приемом препаратов.

Лечение тяжелых форм внелегочного туберкулеза в начальной интенсивной фазе предпочтительно проводить четырьмя противотуберкулезными препаратами. Общая продолжительность химиотерапии может продолжаться до 9 мес., особенно у больных туберкулезным менингитом и туберкулезом нервной системы. Кортикостероиды следует назначать больным туберкулезным менингитом, вызвавшим неврологические нарушения, при массивных плевритах и при перикардите. Периферические лимфоузлы при их туберкулезном поражении увеличиваются, длительно остаются увеличенными и подвергаются неспецифической бактериальной суперинфекции в процессе проведения химиотерапии. Модификации или удлинения сроков противотуберкулезной химиотерапии при этих локализациях процесса обычно не требуется.

Противотуберкулезная химиотерапия высокоэффективна при большинстве форм внелегочного туберкулеза. Исключениями являются туберкулезный менингит и туберкулез позвоночника (болезнь Потта), результаты лечения которых определяются своевременной диагностикой заболеваний. Результаты даже краткосрочной химиотерапии туберкулезного менингита определяются стадией заболевания в начале лечения. Полное выздоровление наступает у незначительной части больных в тяжелых случаях [*11*]. Юный возраст пациента и запущенность процесса служат неблагоприятными прогностическими показателями. Тяжесть неврологических последствий туберкулезного менингита непосредственно зависит от стадии заболевания и от сроков между появлением клинической симптоматики и началом специфической химиотерапии. Точно так же развитие неврологических нарушений при туберкулезе позвоночника определяется не самой схемой химиотерапии, а начальными нарушениями движений, наличием или отсутствием ортопедического лечения, а также длительностью кифоза [*11*].

Проводились исследования отдаленных результатов лечения разных форм внелегочного туберкулеза с помощью схем химиотерапии, рассчитанных на 6–12 мес [*5*]. Последующее наблюдение за больными продолжалось в течение 5–10 лет. Рецидивы процесса отмечались менее чем в 4% случаев. Эти данные подтверждают эффективность коротких курсов химиотерапии при внелегочном туберкулезе.

Роль хирургического лечения

Внедрение краткосрочной химиотерапии существенно снизило потребность в хирургических методах лечения внелегочного туберкулеза. Операции могут потребоваться для уточнения диагноза (биопсия) или для преодоления осложнений типа туберкулезной эмпиемы, хронической сморщенной или разрушенной почки, а также участков легкого, подверженных рецидивирующей инфекции. Роль хирургического лечения и лекарственной терапии у больных туберкулезом позвоночника была изучена Британским советом по медицинским исследованиям [*12*]. Согласно сделанным выводам, хирургические вмешательства обычно оказываются ненужными. Краткосрочная химиотерапия в амбулаторных условиях оказывается высокоэффективной. Показания к операциям возникают только у больных в возрасте младше 15 лет и при кифозе величиной свыше 30° [*13*]. В подобных ситуациях рекомендовано создавать переднее и заднее сращение позвонков, чтобы уменьшить размеры кифоза и улучшить функцию позвоночника [*14*].

Литература

1. Ramanathan M. et al. Abdominal tuberculosis: a presumptive diagnosis. *Singapore Medical Journal*, 1997, 38:364–368.
2. Ormerod L.P. The management of extra-pulmonary tuberculosis. In: Gangadharam PRJ, ed. *Mycobacteria*. New York, Chapman & Hall, 1997:236–278.
3. Dutt A.K, Moers D., Stead W.W. Short-course chemotherapy for extra-pulmonary tuberculosis. Nine years' experience. *Annals of Internal Medicine*, 1986, 104:7–12.
4. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. British Thoracic Society Research Committee. *British Medical Journal (Clinical Research)*, 1985, 290:1106–1108.
5. Balasubramanian R., Ramachandran R. Management of non-pulmonary forms of tuberculosis: review of TRC studies over two decades. *Indian Journal of Pediatrics*, 2000, 67: S34–S40.
6. Short course chemotherapy for tuberculosis of the spine. A comparison between ambulant treatment and radical surgery – 10-year report. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1999, 81:464–471.
7. Rajeswari R. et al. Short-course chemotherapy in the treatment of Pott's paraplegia: report on five-year follow-up. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:152–158.
8. Jawahar M.S. et al. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *British Medical Journal*, 1990, 301:359–362.
9. Balasubramanian R. et al. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:44–51.
10. Rajeswari R. et al. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:111–117.
11. Alvarez S., McCabe W.R. Extrapulmonary TB revisited: a review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine*, 1984, 63:25–55.

12. Thirteenth report of MRC working party on TB ofspine. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 80:456.
13. Parthasarathy R. et al. Short course chemotherapy for tuberculosis of spine. A comparison between ambulant and radical surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 81:464.
14. Upadhyay S.S. et al. Longitudinal changes in spinal deformity after anterior spinal surgery for tuberculosis of the spine in adults. A comparative analysis between radical and debridement surgery. *Spine*, 1994, 19:542–549.

34. Каковы особенности химиотерапии туберкулеза у беременных, пациентов с заболеваниями печени или почек?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Лечение беременных женщин *[1, 2]*

Четыре основных противотуберкулезных препарата – изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол – не обладают тератогенным действием и не представляют опасности при лечении беременных женщин. Стрептомицин и другие аминогликозиды могут оказывать ототоксическое влияние на плод и поэтому не должны назначаться беременным. Вместо них следует использовать этамбутол. ПАСК также не представляет опасности для беременных.

Этионамид и протионамид относятся к препаратам тератогенного действия и способны спровоцировать преждевременные роды, что делает их непригодными для лечения туберкулеза у беременных. Фторхинолоны проявили свои тератогенные свойства в опытах на лабораторных животных.

Лечение острых форм туберкулеза у беременных необходимо, поскольку опасность самого заболевания гораздо больше, чем возможный вред от побочных реакций на препараты. Важно довести до понимания беременной женщины, что успешное лечение туберкулеза по одной из рекомендованных стандартных схем имеет важное значение для успешного завершения беременности.

Лечение кормящей матери и ее ребенка

Женщина, вскармливающая ребенка грудью, должна получать химиотерапию в полном объеме. Все противотуберкулезные препараты полностью совместимы с грудным вскармливанием, и получающая их мать может продолжить вскармливание своего ребенка грудью в обычном режиме. Однако концентрация препаратов в грудном молоке недостаточна для того, чтобы предотвратить или лечить туберкулез у младенца.

Туберкулез приобретает тяжелое течение у детей в возрасте до 6 лет, и особенно бурно он протекает у детей младшего возраста (до 3 лет). Дети, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, должны обследоваться в лечебных учреждениях на предмет выявления и оценки симптомов заболевания. При отсутствии клинической симптоматики дети, тем не менее, должны получать

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

профилактическую химиотерапию по поводу латентной туберкулезной инфекции вне зависимости от того, проведена ли у них вакцинация БЦЖ. Профилактическая химиотерапия (или химиопрофилактика) состоит в ежедневном приеме изониазида (5 мг на 1 кг массы тела) в течение 6–9 мес.

Внутрикожные туберкулиновые пробы при возможности следует проводить младенцу после трехмесячного возраста:

- Если диаметр кожной индурации в месте инъекции туберкулина менее 6 мм, то профилактическое лечение следует прекратить, а ребенку провести вакцинацию БЦЖ (если она не сделана ранее).
- Если диаметр индурата равен 6 мм или более, то профилактическую химиотерапию изониазидом следует продолжать в течение следующих 3–6 мес.

Лечение больных с хроническими поражениями печени [*1–4*]

Обычные схемы краткосрочной химиотерапии могут назначаться пациентам со следующими нарушениями:

Установленная хроническая патология печени

Изониазид с рифампицином в сочетании с одним или двумя негепатотоксичными препаратами (например, стрептомицин и этамбутол) могут использоваться для лечения общей продолжительностью 8 мес. Альтернативный режим химиотерапии применяют при явных признаках серьезного поражения печени (например, асцит с явлениями печеночной гипертензии). Таким режимом может быть назначение стрептомицина с изониазидом и этамбутолом в интенсивной фазе лечения с последующим переходом на прием изониазида с этамбутолом в фазе продолжения лечения. Общая продолжительность химиотерапии равна 12 мес. Больные с выраженной патологией печени не должны получать пиразинамид. Следовательно, рекомендуемыми режимами химиотерапии у них являются: 2HRES/6HE, 2HRE/6HE или 2HSE/10HE.

Острый гепатит

Одновременное заражение туберкулезом и вирусным гепатитом редкое явление. Однако развитие острого вирусного гепатита в процессе противотуберкулезной химиотерапии отмечается довольно часто. Во многих учреждениях это сочетание становится наиболее частой причиной появления желтухи [*5*]. В отдельных случаях при допустимости перерыва в проведении противотуберкулезной терапии прием препаратов прекращают вплоть до устранения симптомов гепатита. Если же лечение туберкулеза необходимо продолжать, то в течение не более 3 мес переходят на прием стрептомицина и этамбутола как наименее опасных для печени препаратов. После устранения симптомов гепатита продолжают лечение по схеме поддерживающей фазы (6 мес изониазид и рифампицин – 6HR). В случаях распространенного туберкулеза, наряду со стрептомицином и этамбутолом назначают фторхинолон (например, офлоксацин).

Этот промежуточный режим не оказывает токсического влияния на печень и обычно хорошо переносится.

Лечение больных с почечной недостаточностью [*3, 4*]

Изониазид, рифампицин и пиразинамид могут назначаться в полных дозах больным с почечной недостаточностью, поскольку эти препараты либо выводятся почти исключительно через желчные пути, либо метаболизируются до нетоксичных для почек компонентов. При назначении изониазида больным с тяжелой почечной недостаточностью следует одновременно давать пиридоксин для предупреждения периферической нейропатии. Пиразинамид способен повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, и без того высокий у больных с почечной недостаточностью. Этионамид и протионамид также экскретируются преимущественно не через почки и поэтому могут назначаться в полной дозе больным с почечной недостаточностью.

Стрептомицин и этамбутол выделяются преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью дозы этих препаратов должны снижаться. Если имеются возможности, то желательно проводить индивидуальную коррекцию дозировок этих препаратов. Тиоацетазон лишь частично экскретируется почками, но диапазон между терапевтической и токсической дозами тиоацетазона слишком мал. Поэтому больным с почечной недостаточностью не следует назначать данный препарат. Таким образом, наиболее безопасной схемой химиотерапии для больных с почечной недостаточностью является 2HRZ/4HR.

Литература

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3 rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Chan S.L., Yew W.W. Chemotherapy. In: Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 2nd ed. London, Chapman & Hall, 1998:243–264.
3. Mitchell I. et al. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345:555–556.
4. Thompson N.P. et al. Anti-tuberculous medication and the liver: dangers and recommendations in management. *European Respiratory Journal*, 1995, 8:1384–1388.
5. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.

35. Каковы особенности химиотерапии туберкулеза у пациентов, инфицированных ВИЧ?

Э. Харрис (A. Harries)[1]

Категории и схемы химиотерапии

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в целом остается точно таким же, как и у неинфицированных лиц. Исключением является подход к использованию тиоацетазона. Применение этого препарата у данной группы больных сопряжено с высоким риском развития тяжелых, иногда даже летальных, осложнений со стороны кожных покровов [*1*]. Поэтому больным с установленной или только подозреваемой ВИЧ-инфекцией вместо тиоацетазона рекомендовано назначать этамбутол (см. главу 32 «Каковы достоинства тиоацетазона как препарата, используемого в дополнение к изониазиду, и какова эффективность схемы лечения изониазидом в сочетании с тиоацетазоном?»).

Недостаточность ресурсов в некоторых странах препятствует замене тиоацетазона на этамбутол. В подобных ситуациях необходимо предупреждать пациентов, принимающих тиоацетазон, об опасности тяжелых изменений со стороны кожи. Пациентам советуют немедленно прекращать прием этого препарата и обращаться в лечебные учреждения при первых признаках кожной реакции.

Стрептомицин остается очень полезным препаратом, если обеспечены адекватная стерилизация и безопасная ликвидация шприцев и игл. Некоторые страны с ограниченными ресурсами и значительной распространенностью ВИЧ-инфекции не в состоянии надежно стерилизовать шприцы и иглы для инъекций стрептомицина и поэтому не должны его использовать.

Реакция ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом на противотуберкулезную химиотерапию

Реакция пациентов, завершивших лечение

Клинические, рентгенографические и бактериологические сдвиги у пациентов, в полном объеме прошедших краткосрочный курс противотуберкулезной хи-

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

миотерапии, в одинаковой степени выражены как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных больных [*2, 3*].

Летальный исход

Смертность ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом во время проведения химиотерапии и после нее значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов [*2, 3*]. Так, в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, приблизительно 30% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты умирают в течение 12 мес проведения противотуберкулезной химиотерапии. Кроме того, еще 25% завершивших лечение умирают в течение 12 мес после окончания химиотерапии. Более благоприятный прогноз туберкулеза в эру до появления ВИЧ-инфекции отмечался у больных с отрицательными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты. В настоящее время накапливаются свидетельства того, что у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты смертность даже выше, чем у больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Летальные исходы во время и после окончания химиотерапии ВИЧ-инфицированных больных лишь отчасти связаны собственно с туберкулезом. Значительное большинство таких больных могут умереть от иных проблем, ассоциирующихся с ВИЧ-инфекцией.

Более низкие показатели летальности ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом отмечены при проведении краткосрочной химиотерапии по сравнению со стандартной 12-месячной терапией без использования рифампицина [*4, 5*]. Более высокая эффективность краткосрочной химиотерапии в некоторой степени может объясняться тем, что при ней используется рифампицин. Этот антибиотик обладает широким спектром действия и сокращает смертность от других бактериальных инфекций, опасных для ВИЧ-инфицированных. Это дополнительное достоинство рифампицина способствует снижению случаев смерти.

Существуют доказательства того фактора, что непосредственное наблюдение за регулярностью приема противотуберкулезных препаратов имеет особенно важное значение именно для ВИЧ-инфицированных больных. Так, по данным мультивариантного анализа, проведенного Алпертом (Alpert) и соавт. [*6*], более высокая смертность отмечена именно у ВИЧ-инфицированных больных, самостоятельно следивших за проведением химиотерапии, даже если все другие факторы были под контролем. Точно так же, по наблюдениям Алвуда (Alwood) и соавт. [*7*], летальность при химиотерапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом под непосредственным наблюдением составляла 15%, а среди получавших лечение по такой же схеме без строгого медицинского контроля число умерших достигало 43%.

Рецидивы

Частота рецидивов туберкулеза невелика у ВИЧ-инфицированных больных, полностью завершивших краткосрочный курс химиотерапии с использованием

рифампицина. Удлинение продолжительности химиотерапии с 6 до 12 мес заметно снижает число рецидивов у таких больных [*8*]. Однако достигаемое улучшение существенно ограничивается ростом стоимости лечения, его токсичностью и другими трудностями продолжительного лечения. Поэтому большинство программ ограничивают сроки химиотерапии 6, максимум 9 мес. Частота рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных выше, чем у ВИЧ-отрицательных, проводивших лечение как по укороченным, так и по стандартным схемам, особенно при использовании в фазе продолжения лечения только этамбутола и изониазида [*9–11*].

Лечение туберкулеза и антиретровирусная терапия

Антиретровирусные (АРВ) препараты становятся все более доступными для лиц с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Важно помнить, что многие из них имеют латентную туберкулезную инфекцию или же страдают от активного туберкулеза. Прием АРВ-средств способствует нормализации ослабленных иммунных реакций организма-хозяина, что в принципе снижает опасность перехода латентной туберкулезной инфекции в активную форму туберкулеза. Тем не менее нередко АРВ-препараты вызывают парадоксальную реакцию, провоцируя развитие активного туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных с латентной туберкулезной инфекцией. Подобное явление представляет собой один из компонентов иммунного реконструктивного синдрома. Большинство из лицензированных в настоящее время АРВ-препаратов представляют собой ингибиторы протеаз и ингибиторы ненуклеозидных обратных транскриптаз. Они взаимодействуют с рифампицином и поэтому не должны назначаться одновременно с ним хотя, не теряют своей активности в присутствии рифабутина [*12–15*].

Оптимальные схемы совместного лечения АРВ- и противотуберкулезными препаратами еще не разработаны, так же как и не определено наиболее благоприятное время для начала АРВ-терапии у больных туберкулезом. У больных, получающих лечение по поводу ТБ и начавших АРВ-терапию, может наблюдаться парадоксальное утяжеление симптомов, предположительно за счет восстановления способности организма продуцировать реакции воспаления [*16, 17*].

Вероятно, лечение АРВ-препаратами способно снизить заболеваемость и смертность, связанную с ВИЧ-инфекцией, если оно проводится одновременно с курсом противотуберкулезной химиотерапии и вслед за его окончанием. Эти препараты способны также снизить опасность рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, полностью завершивших противотуберкулезную химиотерапию.

Литература

1. Nunn P. et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
2. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S. 115–S. 123.

3. Harries A.D. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
4. Okwera A. et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *Lancet*, 1994, 344:1323–1328.
5. Elliott A.M. et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patientstreated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78–82.
6. Alpert P.L. et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 24:661–668.
7. Alwood K. et al. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8:1103–1108.
8. Perriens J.H. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:779–784.
9. Perriens J.H. et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:750–755.
10. Hawken M. et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet*, 1993, 342:332–337.
11. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two-year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 98:9–21.
12. Burman W.J., Gallicano K., Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:419–430.
13. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.
14. Morbid Mortal Wkly Rep 1998, 47(RR-20):1–58.
15. Burman W.J., Jones B.E. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am JRespir Crit Care Med* 2001, 164:7–12.
16. Narita M., Ashkin D., Hollender E.S., Pitchenik A.E. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, 158:157–161.
17. Navas E., Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002, 162:97–99.

36. Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе?

К. Томен (K. Toman)

Цели исследования

Данное исследование было организовано таким образом, чтобы получить информацию об относительных преимуществах химиотерапии в домашних и в санаторных условиях. В принципе влияние на исход лечения могли оказывать такие факторы, как физическая активность, диета и бытовые условия (результаты оценивали по рентгенологическим и бактериологическим данным). Особый интерес представлял вопрос о контагиозности больных, получающих лечение на дому, а именно о частоте передачи инфекции людям, имевшим тесные контакты с больным в семье.

Обследуемая популяция

В исследование были включены больные в возрасте старше 12 лет, проживавшие в Мадрасе (в настоящее время Ченнай) на расстоянии до 8 км от Центра химиотерапии туберкулеза (теперь Центр по исследованию туберкулеза). Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами бактериоскопического и/или культурального исследования мокроты. Эти больные ранее не получали противотуберкулезную терапию (или принимали препараты не более 2 нед). У большинства больных имелись распространенные кавернозные формы туберкулеза легких. В исследование не включали: больных, у которых туберкулезные бактерии были резистентны к изониазиду или ПАСК; пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими, как лепра или диабет; больных, которым необходимо было осуществлять срочные медицинские вмешательства; беременных женщин. Почти все больные проживали в самом бедном районе Мадраса.

Схема химиотерапии

Каждый включенный в исследование больной получал изониазид и ПАСК (натриевую соль). Это была стандартная схема химиотерапии, применявшаяся в конце 1950-х годов.

Лечение в домашних условиях

Больные, лечение которых проводилось на дому, должны были принимать свои лекарства в домашних условиях; они должны были посещать Центр химиотерапии 1 раз в неделю, чтобы получить недельный запас лекарств. Кроме того, на дому их посещал медицинский работник, а время от времени у них без предупреждения пересчитывали выданные таблетки и брали мочу на анализ, чтобы удостовериться в том, что больной принимает лекарства в соответствии с назначенной ему схемой. Семьи больных ежемесячно обеспечивались бесплатным сухим молоком.

Лечение в санатории

Больных, лечение которых планировали проводить в санаторных условиях, направляли в главный санаторий Мадраса, укомплектованный хорошо обученным персоналом и имевший все возможности для диагностики и терапии. Кроме того, один раз в неделю каждого больного посещал представитель Центра химиотерапии, а также медицинский и социальный работники.

Физическая активность

Больные, проходившие лечение в санатории, обычно соблюдали постельный режим (с подкладным судном) в течение 3–4 месяцев. После этого им разрешали вставать вначале на 2 ч в день, а затем на 4 ч. После 6-месячного курса лечения тех, кто чувствовал себя хорошо, отпускали 1 раз в месяц домой с обязательным возвращением в санаторий в тот же вечер.

Больным, получающим противотуберкулезную терапию в домашних условиях, рекомендовали вначале больше отдыхать, а затем постепенно возвращаться к нормальной физической активности и трудовой деятельности при улучшении состояния здоровья. Однако многие из этих больных большую часть времени не соблюдали постельный режим. Особенно это относилось к больным женщинам, которые продолжали выполнять всю домашнюю работу. В равной мере многие мужчины возвращались на работу задолго до того, как они могли считаться выздоровевшими, а некоторые вообще отказывались даже на время прекращать работу. Неработавшие больные обычно совершали длительные прогулки.

По меньшей мере 1 раз в неделю больные, лечившиеся в домашних условиях, должны были приходить в Центр химиотерапии за лекарствами (8 км в одну сторону) – обычно пешком, так как они были бедны.

Большинство больных мужчин были ремесленниками, неквалифицированными рабочими, домашними работниками или уличными торговцами, поэтому у них был долгий рабочий день в условиях тропиков.

Диета

Больные в санатории находились на диете, богатой калориями, жирами, белками (включая белки животного происхождения), минеральными веществами

и витаминами [*1*]. Питание больных, лечившихся в домашних условиях, было менее качественным. Например, только 8% этих больных получали ежедневно не менее 30 г животного белка, в то время как в санатории такой диетой были обеспечены все больные. Различия в питании усугублялись еще и тем, что в домашних условиях больные отдыхали гораздо меньше и вскоре возвращались к прежней физической активности.

Бытовые условия

В санатории все больные находились в просторных, хорошо проветриваемых чистых палатах, в то время как в домашних условиях пациенты оставались в перенаселенных жилищах, где на каждого человека приходилось менее 4,5 $м^2$.

Выбор лечения

Больных делили на две группы методом случайной выборки. Для каждого больного, включаемого в исследование, открывали запечатанный конверт, в котором находился лист бумаги со случайным числом; расшифровку этих номеров проводили сотрудники статистического отдела Центра химиотерапии (см. главу 67 «Каковы принципы проведения контролируемого клинического исследования и требования к нему?»).

Ни персонал центра (медицинские работники или вспомогательный персонал), ни кто-либо другой не знал заранее, в какую группу попадет тот или иной больной.

Однако несмотря на случайную выборку больные, получавшие лечение на дому (особенно женщины), оказались в менее выгодных условиях, прежде всего из-за более тяжелого заболевания (более крупные каверны, значительная распространенность поражения, более массивное бактериовыделение).

Результаты и выводы

Клинические изменения

От туберкулеза умерли трое больных: двое больных, находившихся в санатории, и один, лечившийся в домашних условиях. (Еще один смертельный исход не был связан с заболеванием туберкулезом – больной, лечившийся на дому, погиб от удара электрическим током на работе.)

Прибавление массы тела у санаторных больных было более выраженным, чем у амбулаторных пациентов.

Рентгенологические изменения

Динамика рентгенологических изменений (уменьшение размеров каверн или их закрытие) была сходной в обеих группах больных. Если же проводили срав-

нение с картиной до начала специфической терапии, то сходство в динамике рентгенологических изменений было еще более выраженным.

Бактериологические изменения

Положительные изменения бактериологических показателей происходили одинаково быстро в обеих группах больных (табл. 44, рис. 14). Исчезновение микобактерий туберкулеза из мокроты происходило практически одновременно у больных, лечившихся в санатории или в домашних условиях. После 4 мес. лечения стойко отрицательные результаты ежемесячных посевов мокроты были отмечены примерно у 90% больных. Несмотря на то что у отдельных больных абациллирование мокроты наступало позже, оно сохранялось до конца 12-месячного периода лечения.

Затихание болезни и рецидивы

При решении вопроса о выздоровлении больных руководствовались очень строгими критериями, например, результаты 7–9 повторных посевов за последние 3 мес должны были быть стойко отрицательными. Заключение о затихании процесса было сделано у 75 (92%) из 81 санаторных больных и у 71 (86%) из 82 больных, леченных на дому (табл. 45) [*2*].

Частота рецидивов туберкулеза, подтвержденная результатами бактериологических исследований, была изучена у 126 больных, успешно завершивших весь курс первоначально проведенной химиотерапии [*3*]. Под наблюдением в течение 5 лет находились 69 больных, леченных в санатории, и 57 больных, лечившихся в домашних условиях (табл. 46). В течение всего срока наблюдения было зарегистрировано 11 случаев рецидива туберкулеза, в том числе у 7 (10%) больных,

Таблица 44

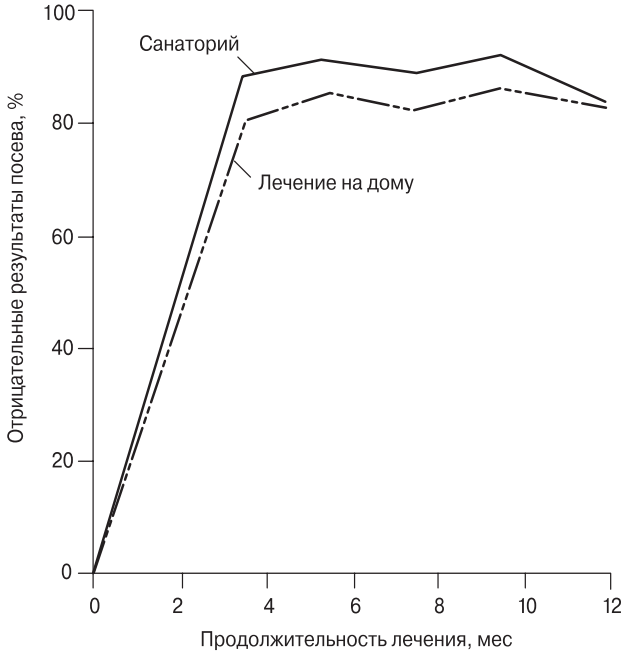
Абациллирование мокроты (отрицательные результаты всех посевов мокроты) при исследовании с 2-месячными интервалами у больных, получавших химиотерапию в домашних условиях и в санатории[a]

Месяцы	Больные, леченные в домашних условиях, %	Больные, леченные в санатории, %
2	45	49
4	89	93
6	91	96
8	89	95
10	92	95
12	90	92

[a] Источник: пункт *2* в списке литературы.

Рис. 14

Абациллирование мокроты (отрицательные результаты повторных посевов) у больных, получавших химиотерапию в домашних условиях и в санатории



леченных в санатории, и у 4 (7%), лечившихся в домашних условиях. Таким образом, при 5-летнем наблюдении небольшие различия, отмеченные через 1 год после начала лечения, нивелировались. У 8 из 11 больных рецидив наступил в течение первого года после окончания лечения.

Степень риска у семейных контактов

Наблюдение за лицами, находившимися в тесном семейном контакте с больными, включенными в исследование, проводили в течение 5 лет. Основная часть исследования была выполнена в семьях, где имелся только один потенциальный источник инфекции – больной туберкулезом, включенный в данное исследование [*4, 5*]. Таким образом, было проведено непосредственное сопоставление степени риска у членов семьи, контактировавших с и требования к нему «санаторным» больным (источник инфекции был фактически изолирован от семьи на 1 год), и у «домашних» контактов (контакт с источником инфекции, проживавшим в том же жилище в течение всех 12 мес химиотерапии). Кроме того, контактные лица обеих групп имели практически равные шансы заразиться от других возможных источников инфекции – больных туберкулезом жителей Мадраса.

Таблица 45

Затихание процесса через 1 год после начала лечения у больных, получавших химиотерапию в домашних условиях и в санатории[a]

Место лечения	Число больных	Затихание через 1 год	
		число	%
Домашние условия	82	71	86
Санаторий	81	75	92

[a] Источник: пункт *3* в списке литературы.

Таблица 46

Рецидивы у 126 больных с затиханием процесса после 1 года лечения в санатории или в домашних условиях; последующие наблюдения в течение 4 лет[a]

Статус	Домашние условия	Санаторий	Всего
Затихание	57	69	126
Рецидив:			
на 2-м году	2	6	8
на 3–5-м годах	2	1	3
Всего рецидивов	4	7	11
Доля рецидивов, %	7	10	9

[a] Источник: пункт *3* в списке литературы.

Из исследования были исключены все контактные лица с подозрительными патологическими изменениями на исходных рентгенограммах. Остальные контактные лица были разделены на две группы в соответствии с результатами туберкулиновых тестов: при внутрикожном введении 5 туберкулиновых единиц результат теста считали отрицательным при индурате диаметром до 4 мм или положительным, если диаметр инфильтрата был равен или превышал 5 мм.

В табл. 47 показано, что частота развития туберкулеза среди исходно «туберкулинотрицательных» контактов была практически одинаковой в обеих группах (контакты с «домашними» и с «санаторными» больными). Частота развития туберкулеза в менее гетерогенной подгруппе «туберкулинположительных» была выше у лиц, контактировавших с «санаторными» больными.

Было сделано еще одно важное наблюдение. Установлено, что большинство случаев туберкулеза у контактных лиц было выявлено в течение первых трех месяцев наблюдения, продолжавшегося 1 год. При этом число заболевших не зависело от того, где лечился больной – дома или в санатории. Этот факт наводит на мысль, что во время первого обследования контактные лица уже были

Таблица 47

Частота заболевания туберкулезом у лиц, контактировавших с больными, получавшими химиотерапию в домашних условиях или в санатории[a]

Результаты туберкулинового теста	Контактная группа	Число контактных лиц	Число случаев туберкулеза в отдельные годы наблюдения					Общее число за 5 лет	
			1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	абс.	%
Отрицательные	Домашняя	86	7	0	1	1	0	9	10,5
	Санаторная	87	7	1	2	0	0	10	11,5
Положительные	Домашняя	159	5	4	4	1	1	15	9,4
	Санаторная	177	13	4	7	2	2	28	15,8

[a] Источник: пункт *5* в списке литературы.

инфицированы микобактериями туберкулеза, т. е., вероятно, они уже были инфицированы на момент выявления больного, являвшегося источником инфекции, и начала его лечения.

Участие больных

Несмотря на очень ощутимую материальную помощь больным и их семьям, 12 пациентов, получавших лечение в санатории, самовольно ушли из него и прекратили лечение (четверо из них впоследствии вновь поступили на лечение). В группе больных, лечившихся на дому, самостоятельно прекратил курс химиотерапии только один больной.

Что касается аккуратности приема лекарств, то было установлено, что даже в условиях санатория часть больных время от времени не принимали назначенные препараты. Возможно, это объясняется тем, что даже в санатории контроль за приемом больными лекарств был недостаточно жестким и не позволял быть уверенным в том, что каждый больной действительно принял каждую дозу препаратов.

Социальные проблемы

В каждой семье тщательно фиксировали все возникавшие социальные проблемы. Серьезные трудности были отмечены в семьях 8 больных, лечившихся на дому, и в семьях 20 пациентов, получавших лечение в санатории. Более того, в семьях «санаторных» больных трудности были более серьезными и часто приводили к распаду семьи.

Резюме

Было проведено контролируемое клиническое испытание эффективности химиотерапии в двух группах больных. Пациенты первой группы получали лече-

ние в комфортабельном санатории, а больные второй группы – в весьма плохих домашних условиях.

Результаты санаторного лечения, несмотря на хорошие бытовые условия (прекрасный уход, обогащенная диета и длительный постельный режим), не превосходили результатов лечения больных, остававшихся в тяжелых домашних условиях (перенаселенные жилища, плохое питание, недостаточный отдых и нередко многочасовый интенсивный труд). Динамика рентгенологических изменений (уменьшение размеров каверн или их закрытие) была аналогичной в обеих группах – особенно в тех случаях, когда сопоставляли результаты у пациентов с аналогичной исходной картиной заболевания. Аналогичная закономерность отмечена при анализе результатов бактериологических исследований. Темпы и частота исчезновения микобактерий туберкулеза из мокроты были одинаковыми у больных обеих групп. Примерно через 4 мес после начала лечения у 90% больных, получавших лечение как в санатории, так и в домашних условиях, отмечены стойко отрицательные ответы при посевах мокроты. Такие результаты сохранялись все последующие месяцы лечения.

Существенные различия между группами отсутствовали как в отношении стойкости достигнутых результатов после 12-месячного курса химиотерапии, так и в частоте рецидивов заболевания в течение последующих 4 лет наблюдения. Таким образом, лечение в условиях санатория не повышало вероятность выздоровления и не снижало вероятность возникновения рецидивов туберкулеза. Эти выводы сделаны на основании анализа результатов традиционного лечения больных. Современные укороченные курсы химиотерапии делают амбулаторное лечение больных туберкулезом еще более практически оправданным.

Сравнительное изучение степени риска развития заболевания у семейных контактов проводили в течение 5 лет. Не выявлено различий в частоте заболеваний туберкулезом у контактных лиц «санаторных» и «домашних» больных. Контакты с больными, оставшимися дома во время курса эффективной химиотерапии, не увеличивали степень опасности для членов их семей. Таким образом, лечение больных туберкулезом в домашних условиях не увеличивало риск инфицирования лиц, имеющих контакты с больными в семье. Степень риска не снижалась при лечении больных в условиях санатория.

Результаты проведенного исследования показали, что основной риск для контактных лиц связан с периодом пребывания больного в семье до момента постановки диагноза туберкулеза и начала специфической химиотерапии. Таким образом, больной туберкулезом уже реализовал всю свою потенциальную опасность до начала лечения, и его последующая изоляция в санаторий дает мало преимуществ.

Лечение в санатории имеет и такой недостаток, как необходимость «самопожертвования» больного, которому даже в принципе очень трудно в течение целого года быть оторванным от семьи и соблюдать строгий постельный режим и санаторную дисциплину. Дополнительным социальным недостатком становится распад семьи. И действительно, даже в рамках данного исследования 12 больных самовольно прекратили лечение и покинули санаторий (хотя четве-

ро затем вернулись). Среди лечившихся на дому самовольно прекратил химиотерапию только один больной.

Более того, результаты исследования показали, что само по себе пребывание в санатории не гарантирует аккуратности приема больными назначенных им лекарств, если не обеспечен строгий контроль за проглатыванием больным каждой дозы препаратов.

Результаты данного исследования установили необходимость кардинального изменения общей стратегии лечения больных туберкулезом. Это изменение заключается в переходе от стационарной терапии к лечению больных в амбулаторных условиях (см. главу 20 «Каковы основные этапы в разработке противотуберкулезной химиотерапии?» и главу 64 «Когда следует госпитализировать больных туберкулезом и какую опасность заражения окружающих они представляют во время лечения?»).

Литература

1. Ramakrishnan C.V. et al. The role of diet in the treatment of pulmonary tuberculosis. Anevaluation in a controlled chemotherapy study in home and sanatorium patients in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:339–359.
2. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–145.
3. Dawson J.J.Y. et al. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:533–551.
4. Andrews R.H. et al. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculosispatients in South India, and influence of segregation of the patient on the early attack rate. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:463–510.
5. Kamat S.R. et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.

37. Как часто пациенты прекращают химиотерапию преждевременно?

Дж. Сбарбаро (J. Sbarbaro)[1]

Уклонение от приема назначенных лекарственных средств представляет собой универсальное и ставящее в тупик явление, которое всегда нужно принимать во внимание при любых попытках лечить больных или бороться с болезнями в обществе. Мощное отрицательное воздействие на программы общественного здравоохранения глубоко укоренившихся культурных и личных убеждений было четко продемонстрировано уклонением пациентов от завершения профилактических программ по лепре, филяриатозу и ревматизму [*1*]. Многочисленные исследования показали, что *один из каждых трех пациентов досрочно прекращает принимать назначенные ему препараты* [*2*]. Точно такая же ситуация документирована и в отношении пациентов, лечащихся от туберкулеза [*1, 3–5*]. К сожалению, подобный тип поведения не ограничивается амбулаторными больными или получающими лечение на дому. Определение уровня препаратов в сыворотке крови и метаболитов в моче многократно показывало, что даже больные, находящиеся в стационаре, прячут и выбрасывают лекарственные препараты, даваемые им в постели [*3*].

Частота уклонения от приема препаратов, достигающая 65%, была документирована при многих заболеваниях – от гипертонии и сахарного диабета до артрита, астмы и застойной сердечной недостаточности. Названные заболевания подтверждают тот факт, что даже серьезные нарушения не убеждают больного строго выполнять назначенный медикаментозный режим. Улучшение самочувствия и ликвидация симптомов болезни, тем не менее, ведут к еще более частому отказу от медикаментов. Тяжесть болезни, ее продолжительность, функциональные нарушения и многочисленные сопутствующие заболевания не оказывают влияния на согласие с медицинскими рекомендациями.

Многочисленные попытки установить точные маркеры или характеристики, которые позволили бы отличать исполнительных пациентов от ненадежных, остались безуспешными. Проведенные исследования установили, что возраст, пол, этническая или расовая принадлежность, социально-экономический статус, уровень образования, состояние в браке, основы культуры и религиозные убеждения – все эти факторы не помогают идентифицировать тех, кто будет или уже стал неисполнительным пациентом. Неожиданные посещения на

[1] Профессор медицины и профилактической медицины Центра медико-санитарных наук Университета Колорадо, Денвер (США).

дому и подсчет таблеток установили, что регулярные приходы в клинику не служат доказательством аккуратного приема больным препаратов. Интенсивные разъяснения и даже надежда на близких родственников, например мать, убедить пациента принимать лекарственные средства оказываются столь же безрезультатными.

Тем не менее многие работники здравоохранения остаются убежденными, что они способны отличить «надежных» пациентов от «ненадежных», особенно если они знают их длительное время. Однако исследования демонстрируют снова и снова, что даже такие профессионалы не в состоянии предвидеть степень согласованности с пациентом более чем по случайному совпадению [*3*].

Совсем не является неожиданным, что даже хорошая вначале приверженность к лечению ухудшается спустя недели или месяцы. Затраты на лечение как в смысле времени, так и денег становятся дальнейшим препятствием для согласия пациента. Усложненные схемы лечения ассоциируются с более частым уклонением от него.

Перерывы в лечении могут быть снижены при хорошо функционирующей программе борьбы с туберкулезом [*6*], устраняющей барьеры к согласованному лечению (см. главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной, и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?»). Предотвращение нерегулярности терапии является основным аргументом в пользу применения метода непосредственного наблюдения за лечением, являющегося ключевым фактором в стратегии DOTS.

Литература

1. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 32:307–331.
2. Davis M.S. Variations in patients' compliance with doctors' orders: analysis of congruence between survey responses and results of empirical investigations. *Journal of Medical Education*, 1966, 41:1037–1048.
3. Sbarbaro J.A. The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:325–332.
4. Chaulk C.P, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. Journal of the American Medical Association, 1998, 279:943–948.
5. Davidson B.L. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*, 1998, 114:1239–1243.
6. Broekmans J.F. Control strategies and programme management. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future*. Chichester, Wiley, 1994:171–188.

38. Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?[1]

Дж. Сбарбаро (J. Sbarbaro)[2]

Хотя инновационные усилия с целью улучшения работы противотуберкулезных служб способствуют тому, что пациенты чаще и охотнее идут на сотрудничество, тем не менее даже в такой ситуации уклонение от выполнения медицинских рекомендаций продолжает оставаться серьезной проблемой. Эффективное лечение туберкулеза предусматривает прием многих лекарственных препаратов на протяжении длительного периода. Между тем самочувствие пациентов быстро улучшается, симптомы болезни ликвидируются, что создает впечатление благополучия – фактора, провоцирующего больного уклоняться от продолжения химиотерапии. Программы борьбы с туберкулезом соответственно должны учитывать это универсальное стремление и преодолевать его в течение всего курса проведения химиотерапии.

Основное преимущество химиотерапии под непосредственным наблюдением состоит в том, что прием препаратов проводится исключительно под надзором программы. Уверенность в том, что пациент действительно получает назначенное ему лечение, может существовать только в том случае, когда другой человек *непосредственно следит* за тем, как больной проглатывает назначенные ему препараты. Никакой скрытой нерегулярности при этом не может иметь место, как это обычно происходит при самоконтроле пациента за лечением. Человек, наблюдающий за лечением (так называемый провайдер), убеждается в том, что препараты принимаются с должными интервалами и в правильных дозировках. Это является несомненным благом как для самого больного, так и для общества. Вполне вероятно, что значительное повышение эффективности лечения больных туберкулезом в основном связано с гарантированной завершенностью химиотерапии. Столь же важное значение имеет наглядное снижение частоты развития лекарственной устойчивости, так как непосредственное наблюдение устраняет осознанное или неосознанное стремление больного прекратить прием одного или нескольких лекарств, что приводит к появлению лекарственной устойчивости микобактерий (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к противотуберкулезным препаратам?»). Кроме того, тесный и продолжительный контакт пациента с работником здравоохранения

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Профессор медицины и профилактической медицины Центра медико-санитарных наук Университета Колорадо, Денвер (США).

позволяет немедленно выявить и постараться устранить побочные реакции и осложнения, возникающие на особенно ответственном начальном этапе химиотерапии. Дополнительным преимуществом частых контактов между пациентом и сотрудником, осуществляющим химиотерапию (провайдером), становится сокращение времени между прекращением лечения и действиями по возвращению пациента на лечение с 1 мес (при самоконтроле) до 1 дня (при непосредственном контроле). Четко подтвержденная приверженность к проведению химиотерапии снижает последующее распространение инфекции, появление новых больных туберкулезом и облегчает бремя, которое накладывает эта болезнь на все общество.

Многочисленные аналитические исследования четко продемонстрировали, что повышение затрат на персонал и на обеспечение программы непосредственно контролируемой химиотерапии более чем компенсируются экономией средств, связанных с необходимостью повторных курсов лечения больных ТБ с лекарственной устойчивостью, а также стоимости лечения новых больных ТБ (многих с ТБ с лекарственной устойчивостью), возникших вследствие отсутствия непосредственно контролируемой терапии [*1–3*]. Пациенты, уклоняющиеся от продолжения химиотерапии, могут быть немедленно установлены, что позволит разработать для них альтернативный план лечения. Самое важное состоит в том, что работники здравоохранения убеждены в том, что пациенты приняли назначенные препараты. Для облегчения процесса проглатывания пациенту дают стакан воды или чая. Полезным практическим приемом является непродолжительная беседа с пациентом после принятия лекарственных средств. За несколько минут подобного разговора можно не только укрепить взаимопонимание между больным и сотрудником (провайдером), но и убедиться, что таблетки были действительно проглочены. Химиотерапия под непосредственным наблюдением означает, что *каждая доза* принимается под непосредственным контролем, и согласие пациента остается важным фактором успеха лечения.

Литература

1. Weis S.E. et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330:1179–1184.
2. Frieden T.R. et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
3. Moore R.D. et al. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154: 1013–1019.

39. Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?[1]

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[2]

Больные туберкулезом имеют прекрасные шансы добиться излечения, особенно если ранее они не получали противотуберкулезной химиотерапии и не инфицированы ВИЧ. Краткосрочные схемы противотуберкулезной химиотерапии позволяют излечивать более 95% впервые выявленных больных. Однако в реальной жизни подобные результаты достигаются редко. Основными причинами неудач становятся преждевременное прекращение лечения, нерегулярность приема препаратов, выбор неадекватных схем химиотерапии, лекарственная устойчивость, задержка с началом терапии, смерть от СПИДа и токсическое действие лекарственных препаратов.

Преждевременное прекращение лечения и нерегулярный прием лекарственных средств

Наиболее частая и значимая причина неудач лечения – это преждевременное прекращение химиотерапии или же нерегулярный прием лекарств. Обычно причинами подобного явления становятся:

- плохая доступность служб здравоохранения из-за причин географического или экономического характера, в связи с ограниченными и неудобными часами приема, а также неприветливостью сотрудников. Все это существенно сокращает обращаемость больных;
- нерегулярность в обеспечении лекарствами, что приводит к монотерапии и потере доверия к возможностям службы здравоохранения;
- недостаточная информация пациентов о необходимой продолжительности противотуберкулезной химиотерапии;
- неизменная тенденция у больных забывать о необходимости регулярного приема препаратов и прекращать химиотерапию по мере улучшения их самочувствия (см. главу 37 «Как часто пациенты прекращают химиотерапию преждевременно?»).

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).

Часть больных, непостоянная по величине, отягощена сопутствующими заболеваниями, прежде всего алкоголизмом и наркоманией, препятствующими аккуратному лечению. Такие больные требуют адаптированной стратегии их индивидуального лечения [*1*].

Выбор неподходящей схемы химиотерапии

Неподходящие схемы лечения обычно назначаются частнопрактикующими медицинскими работниками [*2*], что значительно увеличивает риск неэффективности терапии и частоту рецидивов. Выявленным больным туберкулезом следует назначать химиотерапию только по схеме лечения, эффективность которой была доказана в контролируемых клинических испытаниях и которая соответствует конкретным условиям. Правильно выбранная схема предусматривает необходимые комбинации препаратов, их дозировки, периодичность и продолжительность их приема [*3*].

Лекарственная устойчивость

В большинстве случаев лекарственная устойчивость не становится главной причиной неэффективности химиотерапии. Так, даже при плохо выполняемых программах и 10% частоте первичной множественной лекарственной устойчивости наибольшее число неудач лечения объясняется прекращением лечения среди пациентов с сохраненной чувствительностью микобактерий [*4*]. Наблюдения, проведенные в общинах, где недавно была значительно улучшена работа по борьбе с туберкулезом, показали, что лекарственная устойчивость возбудителя может стать важной причиной неудач лечения и смерти больных. Это особенно относится к случаям устойчивости штаммов микобактерий к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость). Лекарственная устойчивость возбудителя развивается в результате неадекватной схемы или нерегулярного приема препаратов, а также из-за плохой организации программ борьбы с туберкулезом (см. главу 46 «Что служит причинами появления лекарственной устойчивости при туберкулезе?»). Штаммы микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью могут распространяться как в общине, так и среди ближайшего окружения больного. Это приводит к тому, что чувствительные штаммы вытесняются устойчивыми, а схемы химиотерапии, использующие препараты первого ряда, оказываются не в состоянии обеспечить высокую частоту излечения.

Поздняя диагностика

Запаздывание в постановке диагноза и соответственно задержка начала лечения приводят к утяжелению процесса и увеличивают опасность летального исхода. Подобные запаздывания обычно вызваны недостаточной доступностью медицинской помощи и препятствиями в ее получении (например, отсутствие зарплаты, стоимость консультаций, диагностических тестов и лечения, а также необ-

ходимость повторных посещений). Поздний диагноз туберкулеза может стать следствием недостатка информации, неверного истолкования симптомов болезни, незнания о доступности медицинских служб, а также позднего поступления результатов лабораторных исследований и принятия медицинских решений.

СПИД

Инфицирование ВИЧ повышает вероятность смерти пациентов во время лечения часто от причин, непосредственно не связанных с туберкулезом (см. главу 35 «Каковы особенности химиотерапии туберкулеза у пациентов, инфицированных ВИЧ?»). Прогноз определяется степенью подавления иммунитета у пациента. Заболевания, ассоциирующиеся со СПИДом, так же как и антиретровирусная терапия, заметно осложняют лечение туберкулезного процесса. Кроме того, нарастающее ухудшение и неблагоприятный прогноз ВИЧ-инфекции подавляют мотивацию больных продолжать противотуберкулезную химиотерапию, приводят к нерегулярному ее проведению или к полному отказу от нее. Необходима хорошая координация работников противотуберкулезной и ВИЧ/СПИД служб, чтобы рассматривать туберкулез как одно из заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, значительно утяжеляющих ее течение.

Токсичность лекарственных препаратов

Токсичность противотуберкулезных препаратов может стать причиной неудачи химиотерапии, а иногда и смерти больных, если не предпринимаются своевременные меры. Изменения схемы химиотерапии, неизбежные при токсических реакциях, могут увеличить продолжительность лечения, особенно у больных пожилого возраста. Развитие гепатита или гиперчувствительности также осложняет лечение туберкулеза.

Предупреждение неудачных результатов химиотерапии

Следующие мероприятия могут способствовать сокращению частоты неудач противотуберкулезной химиотерапии:

- Децентрализация химиотерапии, ее рассредоточивание по местным лечебным учреждениям с привлечением их медицинского персонала или обучением добровольных помощников. Это позволит приблизить проведение химиотерапии и ее контроль к месту жительства или работы пациента, а также проводить ее в наиболее удобное время. Пациент должен иметь возможность выбирать, где и кто будет проводить и контролировать химиотерапию. Обязанность работников системы здравоохранения – обеспечить свободный доступ к химиотерапии, разъяснить больным продолжительность лечения, сообщить о возможных изменениях адреса учреждений, чтобы при необходимости быстро отыскать больного и возобновить терапию, если она прервана. Система должна поддерживать пациента в процессе перехода от диагностики к лечению, от пребывания

в стационаре до перевода на амбулаторный режим, при переезде на другую географическую территорию, осуществляя мониторинг происходящих сдвигов и конечных результатов лечения.

- Регулярное обеспечение качественными лекарственными препаратами, бесплатными для пациента, имеющимися в достаточном количестве. Упаковки, содержащие препараты для полного курса лечения определенного пациента, помогут предотвратить использование этих препаратов для других пациентов в случае их отсутствия на складе, что может привести к перерывам в лечении.
- Непосредственное наблюдение за приемом препаратов, чтобы имелась уверенность в их полном и регулярном приеме, чтобы укрепить контакт пациента с лечебным учреждением и максимально сократить время перерывов в химиотерапии (см. главу 38 «Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?»).
- Использование соответствующих стандартных схем химиотерапии, в том числе и в частном секторе медицины. Больные с впервые выявленным туберкулезом должны начинать химиотерапию с приема четырех препаратов. Три препарата можно назначать больным туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и больным с нетяжелыми формами внелегочного туберкулеза. Больные, уже лечившиеся от туберкулеза в прошлом, должны принимать по меньшей мере пять противотуберкулезных препаратов. Задача правительства состоит в выборе национальных стандартизированных схем химиотерапии, базируясь на их эффективности и на оперативном опыте, обеспечить их использование государственным и частным секторами здравоохранения, осуществлять контроль за лечением и его результатами (см. главу 47 «Как можно предотвратить появление лекарственной устойчивости?»).
- Использование комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами. Это дает уверенность в том, что пациент принял «все препараты или ничего», а также облегчает контроль и контакт с больным.
- Ускорение диагностики туберкулеза. Это достигается путем информации общественности о симптомах этого заболевания, беспрепятственного доступа к медицинской помощи, повышения эффективности мер по сбору и исследованию мокроты, незамедлительного сообщения о результатах бактериоскопии мазков и выявления случаев заболевания среди пациентов с респираторными симптомами, обращающихся в лечебные учреждения по любому поводу.
- Профилактика ВИЧ-инфекции, ранняя диагностика и соответствующее ведение ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом [*5*].

Таким образом, ключевыми факторами успешности химиотерапии являются организация отпуска лекарственных средств и управления лечением [*6*]. Даже самая доступная схема окажется малоэффективной, если медицинские службы не сконцентрируют свои усилия на беспрепятственном доступе больных к лечению и на контроле за регулярностью приема препаратов.

Литература

1. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report*. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
2. Upplekar M., Pathania V., Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001, 358:912–916.
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
4. Primary multidrug-resistant tuberculosis — Ivanovo Oblast, Russia, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:661–664.
5. Harries A.D., Maher D. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
6. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.

40. Каковы достоинства и недостатки комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами?

К. Лейсерсон (K. Laserson)[1], *М. Иадемарко (M. Iademarco)*[2]

Обеспечение больных качественными и бесплатными препаратами является обязательным компонентом эффективной программы борьбы с туберкулезом. Комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами (КЛПФД) представляют собой таблетки, в каждой из которых содержатся два или более противотуберкулезных средства в фиксированных пропорциях. Их использование было начато с конца 1980-х годов и в настоящее время зарегистрировано более чем в 40 странах [*1*]. Комбинации изониазида и тиоацетазона начали применять прежде всего, широкое применение получили также комбинации изониазида и этамбутола. Для проведения краткосрочной химиотерапии в интенсивной фазе обычно используют КЛПФД, включающие изониазид, рифампицин и пиразинамид, а в фазе продолжения лечения – изониазид и рифампицин. В последнее время все чаще применяют КЛПФД, включающие четыре противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) [*2*]. ВОЗ включила КЛПФД в Примерный перечень основных лекарственных средств в виде особого формуляра.

Выделяют следующие потенциальные преимущества КЛПФД [*2–4*]:

- Развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза становится менее вероятным, поскольку в таблетке содержится сразу несколько препаратов [*5–7*]. Использование КЛПФД предотвращает лечение одним препаратом (монотерапия). Кроме того, перерыв в проведении химиотерапии из-за отказа пациента или отсутствия лекарств означает прекращение приема *всех* препаратов, что не приводит к развитию лекарственной устойчивости возбудителя.
- Использование КЛПФД, включающих несколько препаратов, упрощает для врача их назначение. Это особенно важно для клинициста, менее знакомого с особенностями национальных инструкций по химиотерапии ту-

[1] Эпидемиолог Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

[2] Заместитель директора по науке Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

беркулеза. Кроме того, постоянное содержание каждого из препаратов в КЛПФД снижает вероятность назначения неправильных дозировок.

- Приобретение и распределение препаратов и обращение с ними значительно упрощаются. Запрашивать, контролировать и распределять надо меньшее количество таблеток, хранение их в местах раздачи больным также упрощается. Таким образом, использование КЛПФД способно повысить эффективность противотуберкулезных мероприятий.
- Облегчение выполнения схемы химиотерапии, так как при использовании КЛПФД больной принимает меньшее количество таблеток. Это существенно улучшает приверженность пациента к проведению химиотерапии [*8, 9*].
- Рифампицин часто применяют при лечении других инфекций и продают во многих странах без рецепта. Использование этого препарата в КЛПФД способно сократить его необоснованное назначение, сохранив тем самым его эффективность в отношении туберкулеза.

Тем не менее использование КЛПФД ни в коей мере не гарантирует, что пациент примет все назначенные ему таблетки или что он полностью завершит курс лечения. Эффективный контроль необходим по-прежнему, в том числе и непосредственное наблюдение за приемом препаратов в соответствии со стратегией DOTS [*2, 3*].

Потенциальными недостатками КЛПФД могут считаться следующие факторы [*2–4*]:

- Биодоступность (количество проглоченного препарата, всосавшегося в кровь) рифампицина может снижаться при его приеме одновременно с другими препаратами, содержащимися в КЛПФД [*10–13*]. Снижение уровня рифампицина в сыворотке крови, особенно при использовании КЛПФД, включающих три или четыре противотуберкулезных средства, способно потенцировать недостаточный эффект лечения, способствовать появлению рецидивов и появлению лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий [*14*]. Однако комплексные препараты (в том числе и КЛПФД), выпускаемые в соответствии с требованиями хорошей производственной технологии (ХПТ), должны содержать каждый из включенных в них медикаментов в количестве, эквивалентном его изолированному назначению [*15–17*]. Использовать следует только те формы КЛПФД, в отношении которых были проведены специальные исследования по биодоступности для человека [*7, 18*]. Проверка биодоступности должна быть одним из требований при национальной регистрации КЛПФД [*17, 19*]. Однако проверка биодоступности, проведенная в процессе утверждения заявки, еще не гарантирует такой же биодоступности во всех последующих партиях КЛПФД. Механизмы систематического контроля для этого отсутствуют. Регулирующие органы, необходимые для мониторинга ХПТ и для проверки стандартов биодоступности КЛПФД (импортируемых или производимых в стране), остаются явно несоответствующими в большинстве стран мира [*20*]. Кроме того, существует очень немного лабораторий, имеющих официальные сертификаты на проведение тестов по биодоступности препаратов [*21*].

- Оптимальный эффект при практическом использовании КЛПФД может не быть достигнут, так как дозировки препаратов, необходимые для лечения, не могут быть едиными для всех больных. Часто необходимо уточнять дозы и приводить их в соответствие с массой тела пациента. Рекомендации ВОЗ в отношении КЛПФД предусматривают подобное уточнение. Изменение дозировок может потребоваться в случаях побочных реакций на препараты. Следовательно, все программы борьбы с туберкулезом наряду с использованием КЛПФД должны предусматривать применение также и каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности в соответствующих ситуациях.
- Существует ряд различных комбинаций (или формул) КЛПФД, включающих разные противотуберкулезные препараты в различных дозировках. Путаница и неадекватность дозировок могут возрастать, если в стране используют более одной комбинации КЛПФД. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких рекомендует использовать в стране только комбинации, рекомендованные этими организациями. Национальная программа борьбы с туберкулезом должна попытаться убедить национальный орган контроля лекарственных средств исключить из регистрации другие формулы КЛПФД.
- Теоретически существует опасность широкой доступности КЛПФД, включающих три или четыре противотуберкулезных препарата. Подобная общедоступность, уже отмеченная во многих странах, способна привести к широкому несоответствующему использованию химиотерапии. В ряде территорий применение КЛПФД представляется альтернативой системы эффективной борьбы с туберкулезом, что идет в ущерб всей программе. Если принимать меньшее число таблеток КЛПФД, то это будет создавать недостаточную концентрацию уровня всех препаратов в крови. Было проведено исследование результатов лечения больных туберкулезом, принимавших КЛПФД в условиях самоконтроля, и у получавших каждый из препаратов отдельно, но под непосредственным наблюдением. Сравнение показало, что рецидивы процесса чаще развивались у первой из этих групп больных [*22*].
- Если лечение больных в интенсивной фазе проводится КЛПФД, включающими три или четыре препарата, а в фазе продолжения лечения предусмотрено использование только двух препаратов, то подобный переход может сопровождаться недоразумениями и ошибками как врача, так и пациента.
- Малые локальные предприятия могут быть не в состоянии производить КЛПФД, особенно включающие четыре противотуберкулезных препарата. Качество их ниже, а стоимость выше, чем у международных производителей. Страна, использующая КЛПФД, должна приобрести дополнительный опыт в приобретении препаратов, усовершенствовать рекомендации по химиотерапии и соответственно обучить как больных, так и провайдеров [*3*].

Потенциальные преимущества применения КЛПФД бывает трудно продемонстрировать, особенно в условиях уже существующих организационных, программных и регуляторных ограничений. Тем не менее использование КЛПФД,

вероятно, будет все более распространенным, особенно в странах, импортирующих противотуберкулезные препараты и считающих это необходимым. Каждая страна должна тщательно взвесить достоинства и недостатки применения КЛПФД, а также их роль в общей программе борьбы с туберкулезом.

Литература

1. Norval P. et al. Estimate of the global market for rifampicin-containing fixed-dose-combination tablets. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3: S292–S300.
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).
3. *Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999.* Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDC/CPC/TB/99.267).
4. Blomberg B. et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:61–68.
5. Mitchison D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short-course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:10–15.
6. Moulding T., Putt A., Reichman L. Fixed-dose combinations of tuberculosis medications to prevent drug resistance. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122:951–954.
7. The promise and reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Pro gramme of the World Health Organization. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:180–181.
8. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1618–1622.
9. Wolde K. et al. Fixed dose combination short course chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ethiopian Medical Journal*, 1992, 30:63–68.
10. Acocella G. Human bioavailability studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:38–40.
11. Acocella G. Studies of bioavailability in man. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:40–42.
12. Fox W. Drug combinations and the bioavailability of rifampicin. *Tubercle*, 1990, 71: 241–245.
13. Pillai G. et al. Recent bioequivalence studies on fixed-dose combination anti-tuberculosis drug formulations available on the global market. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S309–S316.
14. Long M.W., Snider D.E., Farer L.S. US Public Health Service cooperative trial of three rifampicin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:879–894.

15. Acocella G. et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in tuberculosis chemotherapy. I. Single-dose study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:882–885.
16. Acocella G. et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. II. Two-month, daily administration study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:886–890.
17. Panchagnula R. et al. Evaluation of rifampicin bioequivalence in fixed-dose combinations using the WHO/IUATLD recommended protocol. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:1169–1172.
18. Assuring bioavailability of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis medications. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the World Health Organization. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S282–S283.
19. Fourie P.B. Proposed minimum registration requirements for fixed-dose combination anti-tuberculosis drugs. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S362–S367.
20. Trebucq A., Caudron JM, Pinel J. Requirements for anti-tuberculosis drug tender requests. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S358–S361.
21. Ellard G.A. The evaluation of rifampicin bioavailabilities of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs: procedures for ensuring laboratory proficiency. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S322–S324.
22. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707–712.

41. Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам?

К. Томен (K. Toman)

Благодаря проведенным клиническим и лабораторным наблюдениям, а также широким экспериментальным исследованиям удалось накопить обширную информацию о том, как развивается устойчивость к лекарственным препаратам, о ее клиническом и эпидемиологическом значении, а также о том, каким образом можно с ней бороться или предупредить ее развитие.

Феномен лекарственной устойчивости был обнаружен вскоре после начала применения стрептомицина для лечения туберкулеза у людей. Было установлено, что при лечении одним этим препаратом у больного вначале наблюдалось существенное улучшение с одновременным резким уменьшением количества туберкулезных микобактерий в мокроте. Однако вскоре число возбудителей в мокроте снова увеличивалось, а состояние больного заметно ухудшалось. Оказалось, что бактерии, выделенные из мокроты больного, леченного в течение нескольких месяцев одним лишь стрептомицином, приобретали устойчивость к этому препарату, т. е. бактерии в его присутствии не погибали, а продолжали расти *in vitro* даже при наличии в питательной среде высоких концентраций стрептомицина.

Вскоре с помощью простого эксперимента было найдено объяснение этого явления [*1*]. Мокроту от больного, который никогда ранее не получал стрептомицин, вносили на питательные среды с различными концентрациями этого препарата. При большом количестве посевов на средах, содержащих ингибирующие концентрации стрептомицина (5–10 мкг/мл), был отмечен рост небольшого числа колоний туберкулезных бактерий. Стало очевидным, что в бактериальной популяции присутствовало небольшое количество бактериальных клеток, изначально устойчивых к стрептомицину, несмотря на то что они никогда ранее не встречались с этим препаратом. Было сделано еще одно интересное наблюдение: чем более многочисленной была популяция бактерий, тем выше была вероятность наличия в ней лекарственно-устойчивых бактериальных клеток (мутантов).

Более того, было отмечено, что в процессе лечения таких больных только одним стрептомицином доля лекарственно-устойчивых бактерий в популяции быстро возрастала. Так, после 12-недельного курса лечения одним стрептомицином число колоний туберкулезных бактерий на питательной среде, содержащей стрептомицин в концентрации 100 или 1000 мкг/мл, оказывалось таким же, как на контрольной питательной среде без антибиотика.

Рис. 15

Эффект лечения, являвшегося монотерапией, у пациента с первичной устойчивостью к изониазиду (H), но чувствительного к рифампицину (R)

Неадекватное лечение только двумя препаратами (H и R) вызвало развитие устойчивости к рифампицину и к клинически выраженному ухудшению. Столь же неадекватное присоединение еще одного-единственного препарата (пиразинамида - Z) привело к развитию устойчивости также и к этому препарату.

Это исследование показало, что в больших популяциях бактерий присутствует хотя бы небольшое количество микроорганизмов, которые изначально слабо чувствительны или вообще нечувствительны к тем или иным препаратам, даже еще до начала их клинического применения. Чувствительные к лекарственному препарату микобактерии погибают, а немногие устойчивые выживают и продолжают размножаться. В последующем их нечувствительные к противотуберкулезному препарату потомки, поколение за поколением, заменят в популяции чувствительные микроорганизмы. Таким образом, клинически выраженная лекарственная устойчивость является результатом процесса селекции.

Если туберкулез у пациента был вызван изначально устойчивыми к изониазиду микобактериями туберкулеза, а интенсивная фаза химиотерапии проводится тем же изониазидом в сочетании с рифампицином, то это может способствовать селекции немногочисленных устойчивых к рифампицину бактерий и к развитию популяции возбудителя, устойчивой также и к рифампицину. Таким образом, лечение одним-единственным сохранившим свое действие противотуберкулезным препаратом может стать причиной дальнейшего нарастания лекарственной устойчивости микобактериальной популяции (рис. 15).

Литература

1. Pyle M.M. Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 1947, 22:465–473.

42. Почему необходимы особые предосторожности при назначении рифампицина?

А. Вернон (A.Vernon)[1]

Сохранение лечебного действия рифампицина имеет особое значение, поскольку именно он является ключевым препаратом, обеспечивающим стерилизующий эффект краткосрочной химиотерапии у больных туберкулезом [*1*]. Только с появлением рифампицина, назначаемого в комбинации с другими препаратами, возникла возможность завершить химиотерапию туберкулеза за 6–9 мес и снизить частоту неудач и рецидивов до 5% и менее. До появления рифампицина противотуберкулезную химиотерапию приходилось продолжать не менее 12 мес, чтобы добиться таких же результатов. В то же время устойчивость возбудителя к рифампицину приводит к значительному росту числа неудач лечения и рецидивов процесса, даже при стандартных схемах химиотерапии тремя или четырьмя препаратами [*2*]. По данным Британского совета по медицинским исследованиям первичная устойчивость к рифампицину ассоциируется с неэффективностью основного курса лечения в 45% случаев. Кроме того, у половины оставшихся больных, закончивших этот курс с эффектом, развиваются рецидивы туберкулеза. Таким образом, общее число неудач лечения при первичной устойчивости к рифампицину достигает 72% [*3*]. Эти данные иллюстрируют резкий контраст с результатами, отмеченными при лечении больных с первичной устойчивостью к изониазиду и/или стрептомицину (табл. 48).

Если у больного имеется устойчивость к рифампицину, то приемлемые результаты противотуберкулезной терапии удается получить не ранее чем через 12–15 мес. Если же у больных имеет место множественная лекарственная устойчивость (к изониазиду и рифампицину одновременно), то химиотерапия обычно длится не менее 18–24 мес.

Устойчивость к любому противотуберкулезному препарату (включая рифампицин) вполне предсказуема, если этот препарат назначали без сочетания с другими противотуберкулезными средствами. Это наблюдение было впервые описано в 1947 г. как феномен «падения и подъема» (см. главу 44 « Что представляет собой феномен «падение и подъем» и в чем состоит механизм «последовательных схем»?»). Подобная устойчивость может развиться за довольно короткий период монотерапии, особенно у больных с массивной и быстрораз-

[1] Эпидемиолог Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

Таблица 48

Результаты лечения больных с первичной лекарственной устойчивостью к рифампицину (R), с первичной устойчивостью только к изониазиду(H) и/или стрептомицину (S) и с сохраненной чувствительностью[а]

Первичная устойчивость	Неэффективность лечения		Рецидивы после лечения	
	число прослеженных	отсутствие эффекта	число прослеженных	рецидивы
Рифампицин[б]	11	5 (55%)	6	3 (50%)
Изониазид и/или стрептомицин	246	5 (2%)	360	24 (7%)
Чувствительность сохранена	1 361	0 (0%)	2 322	94 (4%)

[а] Источник: пункт *3* в списке литературы.
[б] Один больной устойчив только к R, один – к HR и семь – к HRS.

множающейся микобактериальной популяцией (например, у больных с распространенным бурно прогрессирующим туберкулезом или с тяжелым подавлением иммунитета, как при СПИДе). Подобную же резистентность следует ожидать, если в назначенной схеме химиотерапии оказался всего лишь один эффективный препарат, а к остальным уже ранее развилась устойчивость. Развитие лекарственной устойчивости и неэффективность терапии при добавлении всего одного действенного препарата также хорошо известна [*4*].

Устойчивость к рифампицину у микобактерий туберкулеза в большинстве случаев сопровождается мутацией гена *rpoB* [*5*]. Считается, что именно данный ген опосредует механизм развития лекарственной устойчивости у всех препаратов из группы рифампицина.

Изолированное лечение одним каким-либо препаратом происходит при его свободной доступности и назначении неопытным врачом или в порядке самолечения самим пациентом. Устойчивость к рифампицину в редких случаях наблюдается у больных СПИДом, принимавших рифабутин как профилактическое средство против *Mycobacterium avium intracellulare* [*6*]. Следующие меры могут предотвратить нарастание проблемы устойчивости к рифампицину:

— ограничение доступности рифампицина и препаратов его группы (рифабутин, рифапентин), предназначив его использование только в рамках программы борьбы с туберкулезом (как это уже сделано в некоторых развивающихся странах с четко функционирующими противотуберкулезными программами). Назначение препаратов этой группы разрешено лицензированным и достаточно опытным врачам в развитых и в некоторых развивающихся странах;

— разрешение использовать рифампицин только в виде комбинированных лекарственных препаратов с фиксированными дозами в сочетании с изониазидом. В таких случаях рифампицин не может быть назначен изолированно (см. главу 40 «Каковы достоинства и недостатки комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами?») [7].

Последствия ограничения рифампицина минимальные, поскольку назначение рифампицина и препаратов его группы показаны лишь при некоторых других заболеваниях, при которых эти медикаменты бывают предпочтительными. Их применяют при глубоких стафилококковых инфекциях, а также для профилактики менингококковых поражений. Рифабутин относится к препаратам второго ряда при лечении диссеминированного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium intracellulare* у больных СПИДом. Рифампицин должен остаться вполне доступным для использования в указанных целях.

Литература

1. Mitchison D.A. Basic concepts in the chemotherapy of tuberculosis. In: Gangadharam P.R.J., Jenkins P.A., eds. *Mycobacteria*. Vol. 2, Chemotherapy. New York, Chapman & Hall, 1998:15–50.
2. Espinal M.A. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treat ment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 2537–2545.
3. Mitchison D.A., Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:423–430.
4. Mahmoudi A., Iseman M.D. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with acquisition of drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
5. Miller L.P., Crawford J.T., Shinnick T.M. The rpoB gene of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38:805–811.
6. Bishai W.R. et al. Rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1573–1576.
7. Blomberg B. et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treat ment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:61–68.

43. В чем состоит различие между типами лекарственной устойчивости?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2]

Первичной устойчивостью называют устойчивость инфекции у больного, который заразился туберкулезными микобактериями от другого больного, у которого возбудители уже приобрели устойчивость к противотуберкулезным препаратам вследствие несоответствующей химиотерапии. Таким образом, больной с первичной устойчивостью к какому-либо антибактериальному препарату никогда ранее не принимал этого средства, однако лечение этим препаратом получал тот человек, от которого заразился данный больной. Приобретенная лекарственная устойчивость возникает в тех случаях, когда пациент уже подвергался воздействию одного-единственного препарата. Причинами подобного нарушения могут стать несовершенство мер по контролю за регулярностью лечения, избирательный прием препаратов, нерегулярность в обеспечении противотуберкулезными препаратами, плохое качество самих лекарств, неправильное их назначение и в редких случаях – нарушение абсорбции препаратов. В результате подобных факторов микроорганизмы, чувствительные к препаратам, подавляются, а размножение устойчивых микроорганизмов продолжается.

При изучении частоты первичной устойчивости, так же как и в клинических исследованиях, очень непросто установить, является ли данная лекарственная устойчивость первичной, поскольку сами больные могут не знать или отрицать проведенную ранее противотуберкулезную химиотерапию. Поэтому правильнее употреблять выражение «лекарственная устойчивость у вновь выявленного больного». Оно означает присутствие устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза у пациента, который никогда ранее не получал противотуберкулезные препараты или же принимал их менее 1 мес.

Термин «приобретенная лекарственная устойчивость» означает, что пациент изначально имел чувствительные к противотуберкулезным препаратам штаммы возбудителя, но в процессе химиотерапии они приобрели устойчивость к ним. Практические наблюдения показали, что в большинстве регионов мира со значительным распространением туберкулеза не удается получить достоверных сведений о лекарственной чувствительности перед началом терапии. Кроме того, на основании данных эпидемиологических исследований

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

можно полагать, что большинство ранее лечившихся больных с признаками лекарственной устойчивости уже изначально имели первичную лекарственную устойчивость [*1*]. Таким образом, если отсутствуют сведения о результатах определения лекарственной чувствительности у ранее лечившегося больного, то это состояние следует обозначать просто как «лекарственная устойчивость у ранее леченного больного».

Термин «естественная» лекарственная устойчивость относится к диким штаммам, обладающим устойчивостью к какому-либо препарату, с которым данный штамм никогда ранее не встречался, т. е. ни сам пациент, ни источник инфекции не принимал данный препарат в прошлом. Подобный тип лекарственной устойчивости не имеет большого практического значения. Дикие штаммы весьма редко обладают значительной естественной устойчивостью, чтобы это отразилось на результатах стандартной химиотерапии. Исключением в данном случае является тиоацетазон, естественная устойчивость к которому весьма распространена в некоторых регионах [*2*]. Естественная устойчивость к пиразинамиду также весьма характерна для микобактерий туберкулеза бычьего типа (*Mycobacterium bovis)* [*3*].

Литература

1. Frieden T.R. et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. Thomas K.L. et al. Identification of tubercle bacilli from Indian patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:747–758.
3. Zhang Y. et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazionic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium* tuberculosis to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181: 2044–2049.

44. Что представляет собой феномен «падение и подъем» и в чем состоит механизм «последовательных схем»?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2]

На рис. 16 представлено графическое изображение феномена «падения и подъема» в отношении изониазида. Подобный феномен нередко наблюдается при несоответствующем лечении больных туберкулезом [*1, 2*]

Первая пара столбиков представляет популяцию бактерий до начала химиотерапии. Микобактерии туберкулеза обнаруживаются при прямой бактериоскопии мазков мокроты, а общее их количество составляет 100 млн (10^8) или даже больше, что нередко имеет место в кавернах средней величины. Мутанты, устойчивые к какому-либо противотуберкулезному препарату (например, к изониазиду) в концентрации, в которой это лекарство обычно обнаруживается в кавернах, составляют лишь незначительную часть этой популяции (вероятно, всего лишь несколько сотен бактериальных клеток) (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам?» и главу 45 «Какое количество устойчивых к лекарственным препаратам туберкулезных микобактерий можно обнаружить в мокроте пациентов, которые никогда ранее не получали противотуберкулезную химиотерапию?»).

После начала лечения общее количество бактерий быстро уменьшается (вторая пара столбиков). Однако это происходит за счет снижения численности чувствительной популяции бактерий (светлый столбик), в то время как количество лекарственно-устойчивых бактерий (темный столбик) остается практически неизменным. На втором месяце лечения (третья пара столбиков) общее количество бактерий продолжает сокращаться за счет чувствительных микроорганизмов.

В последующий период (четвертая пара столбиков) общее количество бактерий остается практически неизменным, однако структура бактериальной популяции радикально меняется – число лекарственно-устойчивых бактерий-мутантов начинает существенно увеличиваться.

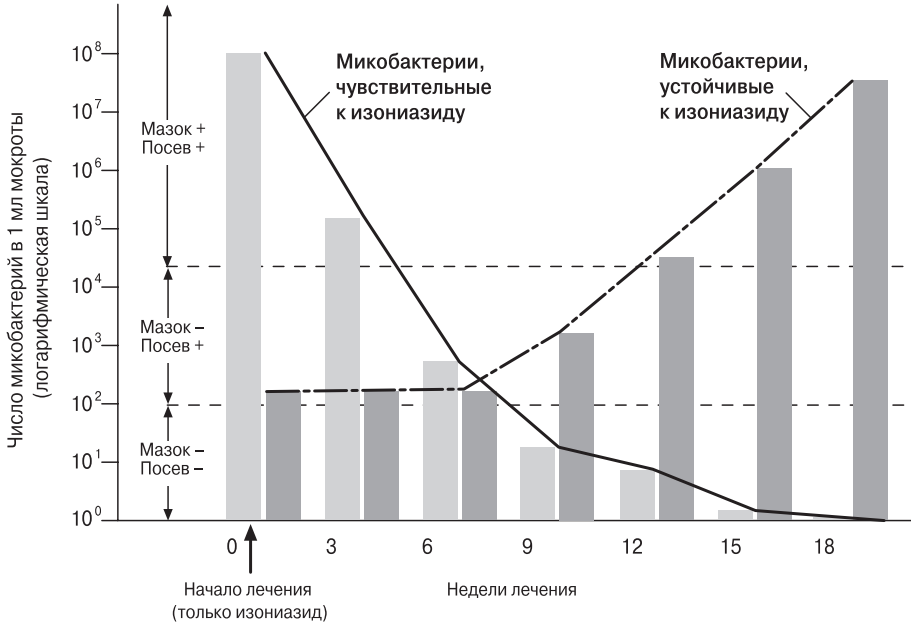
На следующем этапе лечения лекарственно-устойчивые бактерии, имеющие теперь биологическое преимущество, начинают быстро доминировать над популяцией чувствительных микроорганизмов (пятая пара столбиков). После 4-го месяца (шестая пара столбиков) чувствительные бактерии полностью за-

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Рис. 16
Феномен «падение и подъем»[a]



[a] Источник: пункты *1* и *2* в списке литературы.

мещаются мутантами; штамм становится полностью лекарственно-устойчивым, общее количество бактерий возвращается к исходному уровню (седьмая пара столбиков).

Таким образом, вначале результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты положительны, так как в ней содержится огромное количество туберкулезных бактерий. После начала лечения количество бактерий в мокроте уменьшается до тех пор пока не снизится практически до порога чувствительности бактериоскопического метода (на рисунке показан горизонтальной линией между величинами 10^4 и 10^5). (Для обнаружения около 10 кислотоустойчивых микобактерий примерно в 100 полях зрения под иммерсионным увеличением необходимо, чтобы в 1 мл мокроты их содержание достигало 50 000, т. е. между 10^4 и 10^5, см. табл. 2 в главе 5 «Насколько достоверны результаты бактериоскопического исследования мазков мокроты?») Позже количество бактерий еще больше снижается; результаты бактериоскопии мазков мокроты становятся отрицательными, а наличие в ней бактерий можно продемонстрировать только при посеве – это период «падения». Через некоторое время число бактерий в мокроте вновь увеличивается, результаты бактериоскопии снова становятся положительными – это период «подъема». В реальности же происходит «падение» числа чувствительных бактерий и «подъем» числа лекарственно-устойчивых мутантов.

Развитие феномена «падение и подъем» можно предотвратить, если проводится адекватная химиотерапия с одновременным использованием многих препаратов. Лечение туберкулеза, предусматривающее назначение четырех противотуберкулезных препаратов в первой интенсивной фазе и не менее двух препаратов в фазе продолжения лечения, снижает риск селекции устойчивых форм микобактерий. Основной принцип полилекарственной химиотерапии состоит в том, что мутанты устойчивые к препарату А (например, к рифампицину) будут убиты препаратом Б (например, изониазидом), а микобактерии, устойчивые к препарату Б (например, к изониазиду), будут убиты препаратом А (например, рифампицином) [*3*].

Развитие множественной лекарственной устойчивости является следствием нескольких последовательно используемых и неадекватных схем лечения (в последнее время это явление называют механизмом «последовательных схем») [*4*]. Принято считать, что лекарственная устойчивость может возникать из-за нерегулярности химиотерапии, даже если назначаются несколько препаратов. Селекция лекарственно-устойчивых мутантов может иметь место после различных неадекватных схем химиотерапии, использующихся последовательно и сопровождающихся сменой циклов уменьшения микобактериальной популяции и ее последующим ростом за счет лекарственно-устойчивых мутантов. Лекарственная устойчивость может первоначально развиться к одному из препаратов в назначенной комбинации, а в последующем она возникает и к другим противотуберкулезным средством. Это и приводит к появлению штаммов микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

Литература

1. Crofton J., Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. British Medical Journal, 1948, 2:1009–1015.
2. Mitchison D.A. Sensitivity testing. In: Heaf F, Rusby NL, eds. Recent advances in tuberculosis. London, Churchill, 1968.
3. Iseman M.D. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. Chemotherapy, 1999, 45:34–40.
4. Mitchison D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1998,2:10–15.

45. Какое количество устойчивых к лекарственным препаратам туберкулезных микобактерий можно обнаружить в мокроте пациентов, которые никогда ранее не получали противотуберкулезную химиотерапию?[1]

А. Паблос-Мендез (A. Pablos-Mendez)[2]

Появление генетически детерминированных мутантов, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам, происходит спонтанно, и отдельные лекарственно-устойчивые микобактерии обычно присутствуют в составе диких штаммов, т. е. и в нормальной популяции бактерий, которые никогда не подвергались воздействию противотуберкулезных препаратов. Этот феномен был выявлен вскоре после открытия стрептомицина [*1*], а позже аналогичный вывод был сделан и в отношении других противотуберкулезных препаратов [*2–5*] (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам?»).

Продемонстрировать присутствие лекарственно-устойчивых мутантов в любой дикой культуре *M. tuberculosis* относительно несложно. Для этого производят посев на питательные среды, содержащие какой-либо противотуберкулезный препарат (например, изониазид) в возрастающих концентрациях – от 0 до 5 мкг/мл. Примерно через 14 дней отмечается интенсивный рост бактерий на среде, не содержащей изониазид, или на среде с минимальной концентрацией препарата (0,05 мкг/мл). В пробирках, где питательная среда содержит более высокие концентрации изониазида, рост бактерий не отмечается, однако примерно через 3 нед в них также появляются колонии микобактерий. В течение нескольких последующих недель их количество увеличивается и может достигать нескольких сотен, в зависимости от концентрации препарата в питательной среде. Как правило, каждая из таких колоний вырастает из одной лекарственно-устойчивой бактериальной клетки, уже ранее содержавшейся в оригинальной популяции (дикий штамм).

Количество лекарственно-устойчивых мутантных клеток в диком штамме зависит от происхождения штамма, вида противотуберкулезного препарата, его концентрации и в значительной мере от общего количества бактерий. Как показано в табл. 49, вероятность выявления лекарственно-устойчивых мутантов

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Заместитель директора Фонда Рокфеллеров, Нью-Йорк (США).

Таблица 49

Среднее количество мутантов, резистентных к различным препаратам, в бактериальных популяциях разной величины. Наблюдения основаны на подсчете числа колоний после 28 дней инкубации более чем 50 диких штаммов туберкулезных микобактерий на среде Левенштейна – Йенсена с противотуберкулезными препаратами[а]

Концентрация препарата, мкг/мл	Число бактерий в популяции, подвергшихся действию препарата[б]			
	10^8	10^6	10^4	10^2
Изониазид				
0,05	–	20 000–40 000	0–400	0–4
0,1	4 000	0–200	0–2	0
0,2	500	0–40	0	0
1,0	330	0–10	0	0
5,0	–	0–10	0	0
Рифампицин				
5	~20 000	–	–	~2
10	~750	–	–	0
20	0–1	–	–	0
40	0	–	–	0
80	0	–	–	0
Этамбутол				
1,0	–	0–15 000	–	–
1,5	–	0–120	–	–
2,0	–	0–2	–	–
3,0		0	–	–
Пиразинамид				
10,0	–	0–1 000 000	0–10 000	0–100
50,0	–	0–30 000	0–300	0–3
Стрептомицин				
1,0	–	1 000–200 000	10–2 000	0–20
4,0	–	0–100	0–1	0
10,0	–	0–10	0	0
100,0	–	0–1	0	0

[а] Источник: пункты *4–7* в списке литературы.

[б] Исследования с рифампицином требовали гораздо большего числа бактерий и указывали на более редкое развитие спонтанной устойчивости.

тем ниже, чем меньше общее число бактерий. Например, в популяции, насчитывающей около 1 млн (10^6) туберкулезных микобактерий, число лекарственно-устойчивых мутантов при концентрации изониазида 0,05 мкг/мл варьируется от 20 000 до 40 000, однако в популяции из 100 (10^2) бактерий количество лекарственно-устойчивых мутантов при той же концентрации лекарства составит всего лишь от 0 до 4 клеток. Эта количественная зависимость имеет большое практическое значение.

Таблица 50

Оценочное количество лекарственно-устойчивых мутантов в бактериальных популяциях, содержащих 10^8 и 10^5 микобактерий туберкулеза[a]

Схема лечения	Концентрация препарата в каверне, мкг/мл		Число резистентных бактерий в популяции	
	изониазид	стрептомицин	10^8	10^5
Только изониазид	1,0	–	330	0
	0,2	–	500	0
	0,1	–	4 000	4
Только стрептомицин	–	20	40	0
	–	4	4 000	4
	–	2	>500 000	>500
Изониазид плюс стрептомицин	1,0	20	0	0
	1,0	4	0	0
	1,0	2	>1,6	0
	0,2	20	0	0
	0,2	4	0	0
	0,2	2	>2,5	0
	0,1	20	0	0
	0,1	4	0	0
	0,1	2	>20	0

[a] Источник: пункт *4* в списке литературы.

Таким образом, лекарственно-устойчивые мутанты будут присутствовать наиболее часто в участках поражения, где имеется большое число возбудителей туберкулеза, например в легочных кавернах у нелеченых больных. Количество бактерий, обнаруживаемых обычно в каверне диаметром около 2,5 см, составляет около 100 млн (10^8). Установлена четкая закономерность, согласно которой число мутантных штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к изониазиду, равно 1 на 10^6, а к рифампицину – 1 на 10^8. Мутанты с двойной устойчивостью могут возникать крайне редко – 1 на 10^{14}. Число микобактерий, устойчивых к любому из противотуберкулезных препаратов, резко снижается при латентной туберкулезной инфекции, у больных без деструктивных изменений, а также после интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

В табл. 50 показано число лекарственно-устойчивых мутантов, по оценкам, в двух популяциях микобактерий: в одной с содержанием 100 млн (10^8) и в другой с содержанием 100 000 (10^5) бактерий, растущих на средах с концентрацией препаратов, которая обычно создается в каверне. Показатели, приведенные в этой таблице, приобретают особое практическое значение в приложении к актуальной ситуации. Например, пациент с кавернозной формой туберкулеза и массивным бактериовыделением по данным бактериоскопии мазков полу-

чает химиотерапию одним изониазидом. Как видно из таблицы 50, количество мутантов, устойчивых к изониазиду, уже в начале лечения может быть достаточно большим. Так, в каверне может насчитываться 300 микобактерий, устойчивых к концентрации препарата 1 мкг/мл, и около 500 – устойчивых к концентрации 0,2 мкг/мл. Возбудителей, устойчивых к очень низкой концентрации (0,1 мкг/мл), может оказаться около 4 000.

Таким образом, в многочисленной популяции микроорганизмов, находящихся в туберкулезной каверне, может присутствовать достаточно большое количество микобактерий, не поддающихся действию одного препарата (в данном случае изониазида) и способных размножаться. Эти данные в значительной мере объясняют частые неудачи, наблюдаемые при монотерапии больных с большим количеством возбудителей в мокроте (см. главу 44 «Что представляет собой феномен «падение и подъем» и в чем состоит механизм «последовательных схем»?» и главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?»).

Однако когда больного лечат двумя активными препаратами, например изониазидом и стрептомицином, возникает совершенно иная ситуация (см. нижнюю часть табл. 50). Мутанты, устойчивые к одному из назначенных препаратов, как правило, чувствительны к другому, и наоборот. Трудности возникают только в тех случаях, когда мутанты устойчивы одновременно к двум препаратам. Как можно видеть из данных, представленных в нижней части таблицы, такая «двойная» лекарственная устойчивость наблюдается (если вообще имеет место) у штаммов туберкулезных бактерий только при очень низких концентрациях антибактериальных препаратов. К счастью, такие ситуации возникают редко.

Другой важный факт – это уменьшение количества бактерий (например, с 10^8 до 10^5), которое обычно отмечается после начала эффективной терапии (см. последнюю колонку в таблице 50). При подобной ситуации имеется очень небольшая вероятность сохранения мутантов, устойчивых к одному из препаратов, а вероятность присутствия штаммов, устойчивых к двум лекарственным средствам, практически сводится к нулю.

Все приведенные выше данные показывают, что химиотерапия с использованием двух или большего числа противотуберкулезных препаратов почти неизбежно приведет к гибели всех устойчивых мутантов. Правильная химиотерапия, особенно в начальной интенсивной фазе лечения, способна настолько уменьшить численность микобактериальной популяции, что практически не останется шансов для появления новых устойчивых мутантов. Таким образом, по окончании фазы интенсивной химиотерапии лечение может быть продолжено менее «агрессивно» – например, вместо четырех противотуберкулезных препаратов можно будет использовать только два. Эта гипотеза была подтверждена результатами экспериментальных исследований на мышах и в конечном итоге заложила основы концепции двухфазной противотуберкулезной химиотерапии.

Литература

1. Crofton J., Mitchison D.A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, 4:1009–1015.
2. Canetti G., Saenz A. Sur l'apparition tardive de variantes bacillaires resistantes au cours dutitrage de la streptomycino-sensibilite du bacilli tuberculeux. [Late finding of resistant bacilliduring testing of tubercle bacilli sensitivity to streptomycin.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1949,77:611–619.
3. Cohn M.L., Middlebrook G., Russell W.F. Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Canetti G., Grosset J. Teneur des souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variants resistants a l'isoniazide et en variants resistants a la streptomycine sur milieu de Loewenstein-Jensen. [Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of Mycobacterium tuberculosis on Loewenstein-Jensen medium]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1961, 101:28–46.
5. Canetti G., Le Lirzin M. Some comparative aspects of rifampicin and isoniazid. *Tubercle*, 1968, 49:367–376.
6. Rist N. La resistance de bacilli tuberculeux a la rifampicine. [Resistance of tubercle bacilli to rifampicin.] *Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifadine)*, 1969, 33bis:33–38.
7. Le Lirzin M., Djurovic V. Etude sur milieu de Loewenstein-Jensen de la composition des souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variants resistants a la rifampicine et en variants resistants al l'ethambutol. [A study of the composition of rifampicin- and ethambutol-resistant variants of wild strains of Mycobacterium tuberculosis, cultivated on Loewenstein-Jensen medium]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1971, 120:531–548.

46. Что служит причинами появления лекарственной устойчивости при туберкулезе?

М. Эспинал (M. Espinal)[1], *Т. Фриден (T. Frieden)*[2]

Лекарственная устойчивость при туберкулезе – это проблема, созданная людьми. Именно человеческие ошибки стали принципиальным фактором воспроизведения штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к противотуберкулезным препаратам [*1, 2*]. Эта устойчивость является результатом спонтанных независимых мутаций хромосом, и схемы химиотерапии, включающие несколько лекарственных средств, могут ее предотвратить [*3*]. Развитие лекарственной устойчивости почти всегда становится следствием неадекватной химиотерапии, причинами которой могут быть ошибки медиков (факторы, связанные собственно с терапией), недостаточное обеспечение противотуберкулезными препаратами (факторы, связанные с управлением) и чаще всего недостатки программы борьбы с туберкулезом в области контроля за аккуратностью приема больным препаратов [*4–7*].

Самая распространенная причина развития лекарственной устойчивости – это, несомненно, отсутствие хорошо организованной системы эффективного лечения (национальной программы борьбы с туберкулезом) и, прежде всего, недостаточность в осуществлении эффективной химиотерапии под непосредственным наблюдением. Помимо этого возможны ошибки из-за назначения неадекватной схемы химиотерапии [*8, 9*], когда в случаях неудач предшествовавшего лечения присоединяют один, пусть и высокоэффективный, препарат, проводя тем самым монотерапию. Ошибки в управлении заключаются в недостаточной доступности стандартных терапевтических схем. К их числу относятся трудности, испытываемые бедными пациентами в получении всех необходимых им медикаментов, недостатки в хранении противотуберкулезных средств, а также использование препаратов или их комбинаций с непроверенной биодоступностью.

Основной принцип борьбы с туберкулезом состоит в том, что система здравоохранения, а не сам пациент несет ответственность за достоверное и полноценно завершенное лечение каждого пациента, начавшего проходить химио-

---

[1] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

терапию. Этическим и прагматическим аргументом в пользу подобной позиции служит то обстоятельство, что борьба с туберкулезом в целом и предупреждение лекарственной устойчивости в частности являются *благом для народа***.** Предупреждение распространения туберкулеза и прежде всего лекарственно-устойчивого туберкулеза – это не только преимущество для отдельной личности (излечение его заболевания), но и для всего общества в целом. Таким образом, Программы борьбы с туберкулезом должны признать, что химиотерапия под самоконтролем пациента непредсказуема, а контроль за приемом препаратов доступен и приемлем для пациента. Это, а также подотчетность системе здравоохранения должны обеспечить уверенность в излечении (см. главу 38 «Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?»). Таким образом, если развитие лекарственной устойчивости у пациента произошло из-за неправильного приема препаратов – это юридическая и этическая вина системы здравоохранения, которая ответственна за неэффективность организации лечения, включая непосредственное наблюдение за проведением химиотерапии. Тогда высокая частота лекарственной устойчивости точно представляется признаком плохой организации этой программы в прошлом.

Если у пациента развилась приобретенная лекарственная устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов, то при плохом лечении имеется повышенная вероятность дальнейшего нарастания устойчивости. Таким образом, штаммы микобактерий последовательно приобретают устойчивость и к другим препаратам, т. е. к появлению множественной лекарственной устойчивости (как минимум устойчивость к изониазиду и рифампицину).

Лучший путь предотвратить лекарственную устойчивость сводится к проведению эффективной схемы краткосрочной химиотерапии препаратами первого ряда под непосредственным наблюдением у всех вновь выявленных больных туберкулезом. Это должно быть осуществлено в рамках правильно структурированной программы борьбы с туберкулезом.

Литература

1. Crofton J. Possible causes of the failure of the treatment of pulmonary tuberculosis; how to avoid them. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1980, 55:93–101.
2. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
3. Cohn M.L., Middlebrook G., Russell W.F. Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Barnes P.F. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 136:325–328.

5. Crofton J. et al. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210).
6. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.
7. Pablos-Mendez A. et al. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and conse quences in New York City. *American Journal of Medicine*, 1997, 102:164–170.
8. Uplekar M., Pathania V., Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001; 358:912–916.
9. Uplekar M., Pathania V., Raviglione M. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).

47. Как можно предотвратить появление лекарственной устойчивости?

Т. Фриден (T. Frieden)[1]

Развитие лекарственной устойчивости можно предотвратить при проведении соответствующих схем химиотерапии и при уверенности, что эти схемы соблюдаются.

Адекватный режим химиотерапии всегда включает не менее двух противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза, находящихся в организме пациента. Необходимо учитывать также несколько дополнительных соображений. Пиразинамид относительно малоэффективен в отношении профилактики лекарственной устойчивости к назначаемым одновременно с ним противотуберкулезным препаратам [*1*]. Таким образом, схема лечения, предусматривающая назначение изониазида и пиразинамида, может привести к развитию устойчивости к изониазиду а в последующем и к самому пиразинамиду, даже если первоначально возбудители были чувствительны к обоим этим препаратам. Особо важное значение имеет назначение в первой интенсивной фазе химиотерапии многих противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность возбудителя, именно в этот период бактериальная нагрузка на организм пациента наиболее высока, а сами микобактерии быстро размножаются. Развитие лекарственной устойчивости во второй фазе продолжения химиотерапии представляется гораздо менее вероятным, чему способствует исключительная роль рифампицина в лечении больных туберкулезом (см. главу 42 «Почему необходимы особые предосторожности при назначении рифампицина?») и соответствующий общественный контроль. Следует всегда использовать оптимальные схемы химиотерапии, чтобы свести к минимуму риск развития устойчивости, в первую очередь к рифампицину.

Выбор оптимальной схемы химиотерапии должен проводиться ведущими национальными специалистами на основании международных рекомендаций, результатов научных исследований, полученных при контролируемых клинических испытаниях, а также с учетом особенностей распространения лекарственной устойчивости в данном конкретной общине.

Оптимальные схемы химиотерапии создают максимальную вероятность излечения больного при минимальных сложности лечения, его токсичности и сто-

[1] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

имости, а также при наименьшей вероятности развития лекарственной устойчивости. Однако даже самая оптимальная схема не принесет пользы, если она не проводится правильно. Самая «идеальная», но мало использованная схема химиотерапии может давать обратные результаты, если она недостаточно широко распространена и признана. Широкое распространение соответствующей стандартной схемы значительно снижает риск развития лекарственной устойчивости. Поэтому во многих странах привлекаются профессиональные организации (например, торакальные общества) и органы общественного здравоохранения для достижения консенсуса по стандартным схемам, которые будут рекомендованы для лечения всех больных.

Правильное использование схемы химиотерапии означает, что препараты даются в правильных дозах, в нужное время и достаточно длительно. Повышенные дозировки препаратов увеличивают их токсическое действие, не давая дополнительного эффекта, сниженные дозировки могут ухудшить результаты лечения и способствовать развитию лекарственной устойчивости. Препараты первого ряда следует назначать в однократных дозах. Дробление на несколько приемов в сутки снижает пик концентрации этих препаратов в сыворотке крови, что уменьшает эффективность терапии и способствует возникновению лекарственной устойчивости [*2, 3*].

Комбинированные лекарственные (противотуберкулезные) препараты с фиксированными дозами позволяют предупредить развитие лекарственной устойчивости, благодаря тому что никакой из препаратов не может быть принят изолированно (см. главу 40 «Каковы достоинства и недостатки комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами?»). Однако если пациент принял меньше, чем назначено таблеток комбинированных лекарственных препаратов с фиксированными дозами, то снижается концентрация в крови сразу всех этих препаратов. Кроме того, существует проблема биодоступности подобных комплексных препаратов. До сих пор не доказано, что использование комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами снижает опасность возникновения лекарственной устойчивости.

Единственным средством достаточно надежного предотвращения развития лекарственной устойчивости является непосредственное наблюдение за соблюдением принятой схемы химиотерапии. Точное применение и непосредственное наблюдение дают уверенность в том, что препараты принимаются в правильных дозах, с правильной периодичностью и в течение необходимого времени (см. главу 38 «Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?»).

Территории, в которых внедрено непосредственное наблюдение, добились того, что стандартизированные схемы химиотерапии предотвратили развитие лекарственной устойчивости, даже несмотря на значительное распространение ВИЧ-инфекции [*4–6*].

Литература

1. Mitchison D.A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76:S771–S781.
2. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
3. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.
4. Zhang L.X. et al. Trend of initial drug resistance of tubercle bacilli isolated from new patients with pulmonary tuberculosis and its correlation with the tuberculosis programme in Beijing. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:100–103.
5. Kenyon T.A. et al. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:4–11.
6. Churchyard G.J. et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4: 433–440.

48. Насколько достоверны тесты по определению лекарственной чувствительности?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2]

Точное тестирование лекарственной чувствительности представляет собой весьма трудную задачу даже для опытного персонала, работающего в лаборатории, оснащенной на высоком современном уровне. Обеспечение достаточной точности становится весьма проблематичным в странах с недостаточно оснащенными лабораториями и не очень опытным персоналом.

Последнее десятилетие научило многому в области надежности определения лекарственной чувствительности. Международная инициатива, проявленная ВОЗ и Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких (IUATLD), расширила наши знания о возможностях международных и национальных референс-лабораторий в том числе и в странах с ограниченными ресурсами [*1, 2*]. Эта инициатива, получившая известность под названием Наднациональная сеть референс-лабораторий, имела целью улучшение качества работы по определению лекарственной чувствительности в национальных референс-лабораториях и подтверждение данных, полученных в исследованиях, проводимых ВОЗ/ IUATLD в рамках Глобального проекта по надзору за лекарственной устойчивостью.

Одним из мероприятий, предусмотренных этой инициативой, было ежегодное проведение в период с 1994 по 1998 г. пятикратных проверок профессиональности проведения тестов на лекарственную чувствительность. Координирующая лаборатория направляла во все участвующие в инициативе наднациональные лаборатории контрольные штаммы микобактерий туберкулеза. Лабораториям рекомендовали провести тестирование данного штамма на лекарственную чувствительность с использованием рутинных методов и охарактеризовать полученную культуру как чувствительную или устойчивую. Полученные ответы сравнивались с так называемым золотым стандартом, который в свою очередь устанавливался беспристрастно (т. е. по большинству совпадающих ответов). Штаммы этой культуры микобактерий затем рассылались в несколько национальных референс-лабораторий всего мира, не включенным в глобальную инициативу.

Обобщенные показатели определения лекарственной устойчивости были следующими: чувствительность тестов – 95%, специфичность – 95% и воспроиз-

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

водимость результатов – 96% [*3*]. В 1998 г., по обобщенным данным, чувствительность тестов на устойчивость к изониазиду и к рифампицину повысилась до 100%, а специфичность – до 99 и 100% соответственно. Однако результаты тестирования в трех наднациональных лабораториях и в некоторых национальных референс-лабораториях оказались ниже стандартных (малая специфичность). Это позволяло предположить, что ошибочная классификация чувствительных штаммов, расцененных как лекарственно-устойчивые, стал следствием недостаточного внимания к проблеме, существующей даже в лабораториях с высокой квалификацией, касающейся тщательности выполнения профессионального тестирования. (Уровень профессионального тестирования в упомянутых лабораториях был более высоким по сравнению с обычными лабораториями, так как в них уделялось достаточное внимание правильной работе с панелями образцов, анализируемых при профессиональном тестировании.)

Достижения в тестировании лекарственной чувствительности несомненны. Однако представляется существенным, что основное внимание инициативы ВОЗ/IUATLD направлено на надзор, а не на клиническую практику. Обзоры проводятся каждые 3–5 лет. Информация для действий в клинике, которые следует предпринимать на основании тестирования чувствительности, остается весьма скудной, особенно для стран с ограниченными ресурсами. Дополнительными препятствиями являются трудности и недостоверность тестирования чувствительности к препаратам резервного ряда. Кроме того, в странах с ограниченными ресурсами обычно существует всего одна национальная референс-лаборатория. Совершенно очевидно, что такая лаборатория обладает весьма ограниченными возможностями и будет не в состоянии справиться с определением лекарственной чувствительности, необходимыми для клинической практики. Наконец, нельзя забывать, что клинические действия, основанные на неверных результатах тестирования лекарственной чувствительности, могут повредить больному (см. главу 49 «Каковы возможные последствия неправильного определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам?»**).** Таким образом, вполне разумным является ограничить использование тестов на лекарственную чувствительность только у больных, не поддавшимися действию стандартной краткосрочной химиотерапии, проводимой под непосредственным наблюдением. Риск развития лекарственной устойчивости у данной категории больных остается самым высоким.

Внедрение более современных методов культивирования с использованием жидких питательных сред позволяет быстрее получать ответ. Однако при этом возрастает опасность перекрестного заражения культур в лабораториях и возрастает стоимость исследований. Сохраняется надежда, что в обозримом будущем будет разработана технология молекулярных и быстрых методов, позволяющих идентифицировать пациентов с устойчивостью к рифампицину. Эффективность стандартных схем химиотерапии у таких пациентов маловероятна. Технологии подобного типа, используемые в настоящее время, позволяют идентифицировать менее 80% культур микобактерий, устойчивых к рифампицину. Кроме того, они дороги и недостаточно апробированы.

Литература

1. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:231–238.
2. Pablos-Mendez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641–1649.
3. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2*: prevalence and trends. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).

49. Каковы возможные последствия неправильного определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2]

Неправильное определение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам может иметь следующие неблагоприятные последствия:

- неправильная идентификация штаммов;
- ненужные изменения схемы лечения;
- использование резервных препаратов, ведущее к:
  - большему числу побочных реакций,
  - меньшей вероятности излечения больного,
  - более трудному ведению больных,
  - необходимости госпитализации,
  - большему объему лабораторных исследований,
  - потребности в дополнительном персонале,
  - увеличению расходов.

Лекарственно-устойчивые штаммы могут быть ошибочно классифицированы как чувствительные и наоборот. Если чувствительные штаммы будут по ошибке идентифицированы как лекарственно-устойчивые, это приведет к ненужному изменению схемы лечения и использованию резервных препаратов при их наличии. Однако эти препараты обычно более токсичны, чаще вызывают развитие побочных реакций, менее эффективны и имеют большую стоимость по сравнению с лекарствами, используемыми при стандартной первичной химиотерапии [*1*]. Представляет интерес обзор 14 отдельных исследований, посвященных анализу результатов посевов мокроты от более чем 100 больных. Ложноположительные результаты посева отмечены у 13 (93%) из них [*2*]. Ошибочные результаты при обнаружении роста микобактерий на питательной среде (ложноположительные посевы) могут возникать по различным причинам. Это загрязнение клинического оборудования, канцелярские ошибки или опечатки, а также перекрестная контаминация в лаборатории. Детальный анализ был проведен в отношении 236 больных с ложноположительными результатами посевов. Лечение по этому поводу было проведено у 158 (67%) из них, причем нередко оно сопровождалось выраженными токсическими реакциями, потребовало

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

ненужной госпитализации, дополнительных лабораторных тестирований и обследования контактов. Лабораторные ошибки нельзя считать особой редкостью, но они нечасто распознаются как лабораторными работниками, так и клиническим персоналом.

Ведение больных, получающих резервные препараты в амбулаторных условиях, может представлять большие трудности. Нередко таких больных приходится госпитализировать на довольно продолжительные сроки, что увеличивает стоимость химиотерапии во много раз по сравнению с лечением в домашних условиях, а также повышает опасность распространения туберкулеза в самом стационаре. Для обслуживания таких больных требуется больше медицинского персонала, причем особенно возрастают потребности в дополнительных лабораторных исследованиях (повторные функциональные пробы печени и почек, анализы крови, а также дополнительные бактериологические исследования), что еще более увеличивает стоимость стационарного лечения. Таким образом, в результате неправильного определения чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам придется необоснованно тратить значительные ресурсы, предназначенные для лечения больных туберкулезом.

Нет необходимости слишком часто напоминать о том, что в любой стране на любой стадии развития лабораторной службы не следует тратить потенциал лабораторий на определение чувствительности возбудителей к противотуберкулезным препаратам и проведение курса повторной терапии резервными препаратами, если не хватает ресурсов для выявления больных туберкулезом и для проведения первичной химиотерапии. В таких случаях имеющиеся ресурсы необходимо направлять на улучшение стандартной химиотерапии всех больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза. До настоящего времени это самый эффективный способ не допустить развития лекарственной устойчивости – проблемы, созданной самими людьми.

Литература

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.
2. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures for Mycobacterium tuberculosis and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1390–1395.

50. Какие имеются резервные схемы химиотерапии и каково их место в программах борьбы с туберкулезом?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2]

Резервные схемы используют в тех случаях, когда лечение по стандартным схемам не дало положительных результатов из-за приобретения возбудителем лекарственной устойчивости (см. главу 41 «Как развивается устойчивость к лекарственным препаратам?»). Поскольку такая лекарственная устойчивость является следствием неадекватной первичной химиотерапии, необходимость проведения повторного курса лечения резервными препаратами можно предупредить. Без хорошей организационной работы, такой, как предложенная стратегия DOTS (см. главу 55 «Что такое DOTS?») и без знаний особенностей проведения резервных схем лечения шансы на получение удовлетворительных результатов будут очень невелики. Правильность данных положений подтвердилась даже в условиях достаточного количества ресурсов, когда неэффективная организация стала причиной роста как туберкулеза, так и лекарственной устойчивости [*1*].

Проведение противотуберкулезной химиотерапии препаратами резервного ряда может нанести непереносимый урон бюджету, особенно в странах с ограниченными финансовыми ресурсами и возможностями медицинской службы, дефицитом кадров, где на нужды здравоохранения правительство ежегодно выделяет менее 1 долл. США на человека. Представляется нецелесообразным в любой стране направлять ресурсы на проведение повторных курсов лечения резервными препаратами в то время, когда значительная часть новых больных, выделяющих микобактерии туберкулеза, остаются нелеченными или же неэффективно леченными, а мощный потенциал адекватного первичного лечения препаратами первого ряда по методу краткосрочной химиотерапии не исчерпан [*2*]. Высокая потребность в препаратах резервного ряда отражает неадекватность проведения краткосрочной химиотерапии. Подобная неадекватность может очень быстро привести к возникновению порочного круга, представленного на рис. 17.

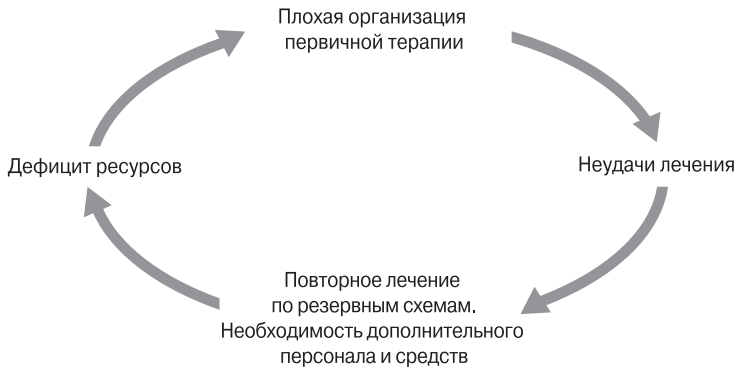
---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Рис. 17

Цикл химиотерапии по порочному кругу



Организация повторных курсов лечения

Лечение больных, у которых возбудители устойчивы к стандартным противотуберкулезным препаратам, или пациентов с плохой переносимостью этих лекарств может представлять большие сложности. Эти трудности связаны как с самими резервными препаратами, так и в еще большей степени с отношением медицинских работников к данной проблеме.

Резервные препараты, за немногими исключениями, не обладают высокой эффективностью. Сравнительно часто они вызывают токсические реакции, которые не просто неприятны, но нередко даже опасны для больных. Появление таких реакций приводит к необходимости уменьшить дозу лекарства, в результате чего эффективность лечения снижается. Кроме того, резервные препараты дороги, а многие из них неустойчивы в условиях тропического климата. Прерывистые схемы терапии обычно невозможны, и некоторые резервные препараты приходится принимать несколько раз в день, что еще более усложняет их назначение.

Значительная часть больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза относятся к группам, с которыми трудно прийти к соглашению в процессе лечения. Нередко это алкоголики и наркоманы, преступники и бездомные. Необходимы особые усилия, чтобы убедить таких больных полностью завершить долгий и трудный режим лечения. По этим причинам многие специалисты настаивают, чтобы лечение резервными препаратами начиналось в стационарных условиях, так как необходим тщательный контроль для своевременного выявления побочных реакций и для обеспечения регулярности приема лекарств. Только после того как удалось убедиться в хорошей переносимости лечения и в полном понимании больным его необходимости, можно переходить на амбулаторную химиотерапию. Однако обычно этим больным не нравится больничная дисциплина, и они самовольно покидают стационары. Таким образом, нужны чрезвычайные усилия, чтобы убедить этих больных в необходимости продолжения лечения, которое, несмотря на все неудобства и дискомфорт, является последним барьером между больным и смертью. Если медицинские ра-

ботники убеждены в этом, они могут добиться со стороны больного понимания и взаимодействия. Однако даже в этом случае необходимо, чтобы добросовестные работники здравоохранения обязательно контролировали проглатывание больным каждой дозы лекарств.

В связи с высокоспециализированными контрольными биохимическими и микробиологическими исследованиями, необходимыми при проведении лечения резервными препаратами, организация повторного курса лечения резервными лекарственными средствами – сложный процесс, требующий выполнения специальных мероприятий. Этот процесс требует больших усилий и затрат времени со стороны персонала, значительного числа больничных коек и финансовых ресурсов. Сведения о стоимости лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью в странах с ограниченными возможностями весьма скудны. В США полные затраты на лечение одного такого больного, по оценкам, составляют до 100 000 долл. США [*3*]. Обнадеживают признаки появления на практике резервных схем химиотерапии в условиях тщательно отобранной программы [*4*]. При ограниченности ресурсов может сохраняться возможность существенно ограничить сроки госпитализации, что дает ряд преимуществ, как для пациента, так и для системы здравоохранения. ВОЗ и несколько сотрудничающих с ней организаций испытали новую стратегию ведения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в странах с низким и средним достатком. Препараты резервного ряда назначались по принципам стратегии DOTS, и максимально использовалось амбулаторное лечение. Цель исследования состояла в оценке выполнимости, стоимости и эффективности использования таких препаратов, назначаемых под обязательным контролем национальных программ борьбы с туберкулезом [*5*]. Подобная инициатива не может считаться допустимой в территориях, где не в полном объеме установлен эффективный контроль за лечением туберкулеза, т. е. не внедрена стратегия DOTS.

Схемы повторной химиотерапии больных при лекарственной устойчивости микобактерий к стандартным противотуберкулезным препаратам

Назначение резервных схем химиотерапии должно проводиться со строгим соблюдением определенных принципов. Следует использовать лекарственные препараты, никогда ранее не принимавшиеся пациентом, так как в противном случае их назначение не принесет успеха. Первоначальная схема химиотерапии должна включать не менее трех противотуберкулезных препаратов, к которым, вероятно, сохранена чувствительность возбудителя. Такие препараты не следует держать в резерве, так как следует назначить наиболее действенную комбинацию лекарственных средств. Стандартные схемы резервной химиотерапии следует назначать в тех случаях, когда нет возможности установить характер лекарственной устойчивости возбудителя, а имеющиеся ресурсы ограничены [*6*]. Очень важно учитывать, какие схемы противотуберкулезной химиотерапии применялись на предыдущем этапе лечения, был ли он завершен полностью,

осуществлялось ли и было ли продолжительным непосредственное наблюдение за приемом препаратов. В любом случае необходимо приложить максимум усилий для получения точных сведений о лекарственной чувствительности у больных, безуспешно леченных препаратами первого ряда по стандартной схеме. Это особенно важно, если первоначальный курс лечения был проведен в условиях строгого контроля за приемом препаратов.

Если все же не удается установить характер лекарственной устойчивости, то следует назначить не менее трех противотуберкулезных препаратов, никогда ранее не принимавшихся больным. К числу таких препаратов относятся аминогликозиды, этионамид и офлоксацин, а также вводимые в инъекциях антибиотики, например капреомицин, амикацин или канамицин. Любая резервная схема должна быть непрерывной, препараты должны приниматься ежедневно и обязательно под непосредственным наблюдением. Необходим мониторинг результатов лечения по данным бактериоскопии мазков мокроты (при возможности и посева). Пиразинамид и этамбутол можно присоединять как четвертый и пятый из назначенных противотуберкулезных средств. Развитие лекарственной устойчивости к этим препаратам менее вероятно, поэтому их можно использовать также у пациентов, ранее принимавших эти препараты. Сохраняется возможность замены этамбутола на циклосерин (или ПАСК). Продолжительность интенсивной фазы повторного лечения равна 3–6 мес. Следующая за ней фаза продолжения химиотерапии должна проводиться двумя или тремя наиболее действенными и хорошо переносимыми препаратами и продолжаться 15–18 мес.

Если известны результаты лекарственной чувствительности микобактерий, то выбор схемы химиотерапии определяется целым рядом факторов, и прежде всего спектром лекарственной устойчивости выделенных микобактерий туберкулеза. Согласно рекомендациям ВОЗ в подобной ситуации следует назначать три или четыре противотуберкулезных препарата внутрь и еще один – в инъекциях на протяжении 3–6 мес интенсивной фазы химиотерапии. На второй, поддерживающей, фазе лечения нужно назначать внутрь не менее трех эффективных препаратов в течение 15–18 мес. Примеры потенциально эффективных схем подобного лечения с ежедневным приемом препаратов приведены в табл. 51 [*6*]. Существуют убедительные свидетельства того, что продолжительное назначение аминогликозидов повышает эффективность лечения [*7*].

Дозировки препаратов и их побочное действие описаны в отдельной главе (см. главу 23 «Что является лечебным эффектом и что считается токсическим действием противотуберкулезных препаратов?»).

Больные, выделяющие микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, реагируют на лечение препаратами резервного ряда по-разному. Частота выздоровления больных с хроническими формами туберкулеза составляет 56%, а при добавлении хирургических методов лечения увеличивается до 85% [*8*]. Представляются убедительными данные о том, что больные с множественной лекарственной устойчивостью, ранее никогда не получавшие противотуберкулезные препараты, лучше поддаются интенсивной химиотерапии, чем повторно лечащиеся пациенты с аналогичными процессами. Действи-

Таблица 51

Суммарные данные о резервных схемах химиотерапии[а]

Начальная фаза		Фаза продолжения лечения	
Препараты[б]	Ритм и период назначения	Препараты	Ритм и период назначения
Нет сведений о чувствительности: KAN[в] + ETH + OFL + Z + E	Ежедневно (3–6 мес)	ETH + OFL + E (до 18 мес)	Ежедневно
Есть сведения о чувствительности: Устойчивость к H и S: R + KAN[в] + Z + E	Ежедневно (3 мес)	R + E (ETH[г]) (до 6 мес)	Ежедневно
Устойчивость по меньшей мере к H и R: 3 или 4 внутрь и 1 – в инъекции	Ежедневно (3–6 мес)[д]	Все, кроме инъекционных (15–18 мес)	Ежедневно

[а] Источник: пункт *5* в списке литературы.

[б] H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Z – пиразинамид, S – стрептомицин, ETH – этионамид, KAN – канамицин, OFL – офлоксацин (дозировки см. главу 23: «Что является лечебным эффектом и что считается токсическим действием противотуберкулезных препаратов?»).

[в] Могут назначаться также амикацин или капреомицин.

[г] ETH назначают вместо E, если имеется устойчивость к H, E и S.

[д] Следует использовать препараты, к которым сохранена чувствительность возбудителей. Длительность начальной фазы составляет не менее 3 мес, но может быть продлена вплоть до исчезновения микобактерий из мазков и посевов мокроты.

тельно, излечение впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью отмечено в 75–96% случаев [9–11]. Однако эти результаты были получены при лечении больных в развитых странах или в условиях интенсивного клинического, лабораторного и программного обеспечения, а также при строгом соблюдении стандартных схем химиотерапии. Для стран с ограниченными ресурсами необходимы данные на программном уровне [*12*]. Задачей для многих стран с ограниченными ресурсами должна стать унификация и возможное приспособление, и согласованность стандартных схем химиотерапии со схемами назначения резервных препаратов.

Литература

1. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report.* Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).

3. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. *Journal American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
4. *Tuberculosis en el Peru - Informe [Tuberculosis in Peru – Report]*. Lima, Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, 1999.
5. *Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB)*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).
6. Crofton J et al. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210).
7. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1223–1228.
8. Iseman MD et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by Mycobacterium tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, 141:623–625.
9. Telzak EE et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:907–911.
10. Park SK, Kin LT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary TB resistant to isoniazid and rifampicin. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:877–884.
11. Geerligs WA et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:758–764.
12. Espinal MA et al. Rational "DOTS Plus" for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.

51. Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом?

М.Е. Вилларино (M.E. Villarino)[1]

Лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ), или так называемую профилактическую химиотерапию – согласно рекомендациям ВОЗ [*1, 2*] следует проводить в рамках программы борьбы с туберкулезом следующим группам населения:

- **Дети в возрасте до 5 лет, находящиеся в семейном контакте с бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты.**
  Младенцы и дети младшего возраста, инфицированные микобактериями туберкулеза, подвержены высокому риску быстрого развития болезни. Опасность возникновения угрожающих жизни туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза особенно велика у детей в возрасте до 2 лет [*3*].
- **Лица, инфицированные как микобактериями туберкулеза, так и ВИЧ**
  Вероятность заболевания туберкулезом у лиц, инфицированных только микобактериями туберкулеза, не превышает 10% на протяжении всей жизни. При одновременном инфицировании также и ВИЧ ежегодный риск развития активного туберкулеза возрастает до 6–16%. Развитие туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных лиц существенно ускоряет развитие иммунодефицита, а результаты лечения определяются как степенью подавления иммунитета, так и адекватной противотуберкулезной химиотерапией, проводимой под непосредственным наблюдением [*4*].

Лечение ЛТБИ у названных категорий населения высокого риска способно снизить опасность развития активного туберкулеза, увеличить продолжительность жизни и уменьшить общие затраты на медицинское обслуживание. Однако подобная тактика не в состоянии заметно повлиять на показатели заболеваемости туберкулезом среди населения в целом (см. главу 52 «Каково эпидемиологическое значение химиотерапии латентной туберкулезной инфекции?»). Программа лечения ЛТБИ сопряжена с немалыми расходами, трудна при ее выполнении в значительном масштабе, а также сопряжена с риском развития токсических лекарственных реакций. Кроме того, проведение химиотерапии по поводу ЛТБИ у пациента с нераспознанным активным туберкулезом может причинить вред из-за развития лекарственной устойчивос-

[1] Руководитель Секции диагностических и терапевтических исследований Отделения исследований и оценки Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

ти в результате назначения схемы лечения, неадекватной для активной формы заболевания.

До принятия решения о включении химиотерапии ЛТБИ в общую программу борьбы с туберкулезом необходимо учесть следующие факторы, способные ограничить применимость и эффективность этого метода:

— гепатотоксичность (увеличивается с возрастом пациента, усиливается при одновременном приеме других средств, особенно алкоголя; весьма редко отмечается у детей);
— отсутствие сотрудничества и приверженности (основной фактор ограничения эффективности химиотерапии ЛТБИ);
— лекарственная устойчивость (схема химиотерапии ЛТБИ может быть безрезультатной при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза);
— технические проблемы при выполнении (необходимость проведения внутрикожных туберкулиновых тестов, добровольное консультирование ВИЧ-инфицированных, программы тестирования и др.);
— трудности и затраты на исключение активного туберкулезного процесса, риск провоцирования лекарственной устойчивости при ошибочном исключении активного туберкулеза;
— затраты сами по себе.

Во многих индустриально развитых странах, где заболеваемость туберкулезом упала до рекордно низкого уровня, доминирует представление о том, что большинство новых случаев заболевания туберкулезом отмечаются у лиц, инфицированных туберкулезом в отдаленном прошлом и удерживавших эту инфекцию многие годы, прежде чем развился активный процесс. Эффективное выявление и лечение больных активным туберкулезом естественно является главной целью всех программ борьбы с туберкулезом. Однако одно это направление борьбы не в состоянии предотвратить появление новых случаев заболевания, возникающих у лиц, инфицированных туберкулезом много лет тому назад. Поэтому в странах с низкой распространенностью туберкулезной инфекции профилактическая химиотерапия лиц с ЛТБИ и с повышенным риском развития туберкулеза становится важным компонентом программ борьбы с туберкулезом.

Схема, предусматривающая назначение изониазида в течение 6–12 мес, занимала ведущее место в лечении ЛТБИ на протяжении последних 30 лет. Однако применимость этого препарата в данной ситуации ограничивается в связи с возможной его токсичностью и преимущественно из-за недостаточного сотрудничества пациентов, обусловленного необходимостью длительного лечения. Соответственно повысился интерес к разработке укороченных и альтернативных изониазиду схем химиотерапии ЛТБИ. В последнее время было проведено несколько исследований по краткосрочной химиотерапии ЛТБИ у ВИЧ-инфицированных лиц [*5*].

Выявление лиц с ЛТБИ является предпосылкой для создания программы их лечения, столь же необходимы инструкции по выполнению и по интерпретации результатов внутрикожных туберкулиновых тестов. Туберкулиновые тесты

показаны только для лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом и не рекомендованы для лиц с низким уровнем такой опасности. К первой из названных категорий относятся пациенты, недавно инфицированные микобактериями туберкулеза, а также лица с явными клиническими предпосылками перехода ЛТБИ в активное заболевание [*5*]. Проведение туберкулиновых тестов, помимо массовых обследований населения на риск инфицирования туберкулезом, показано только той категории лиц, у которой при подтверждении факта инфицированности туберкулезом будет проведена химиотерапия ЛТБИ. Таким образом, за исключением массовых обследований, *решение о проведении туберкулиновых тестов является решением проводить химиотерапию ЛТБИ, вне зависимости от возраста пациента*.

Многие клинические руководства используют рейтинговую систему для градации степени значимости рекомендаций (A, B и C), а также качество вспомогательных данных (I, II и III), как это показано в табл. 52. Предложено четыре схемы химиотерапии ЛТБИ у взрослых. Лечение ЛТБИ у детей проводят по единственной рекомендованной схеме, предусматривающей назначение одного изониазида в течение 6–12 мес.

Проспективные рандомизированные исследования, проведенные у ВИЧ-отрицательных пациентов, показали преимущество 12-месячных курсов профилактической химиотерапии по сравнению с 6-месячными. Однако во многих странах предпочитают проводить 9-месячные курсы профилактической химиотерапии изониазидом. Анализ подгрупп в ряде исследований показал, что максимальный эффект подобного лечения достигается через 9 месяцев лечения, а удлинение его до 12 месяцев дает весьма незначительное дополнительное преимущество [*6*]. По сравнению с плацебо обе схемы (6-месячная и 12-месячная) оказались высокоэффективными у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако эти схемы не сопоставлялись между собой в условиях рандомизированного исследования. Лечение ЛТБИ предпочтительнее проводить 9-месячными курсами изониазида, тем не менее и 6-месячные курсы обеспечивают достаточную защиту как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных пациентов. В некоторых ситуациях 6-месячные курсы профилактической химиотерапии могут быть предпочтительнее 9-месячных, в силу их меньшей стоимости. Программы борьбы с туберкулезом или провайдеры, исходя из местных условий, могут предпочесть 6-месячные курсы назначения изониазида, отказавшись от 9-месячных. Обе эти схемы могут быть прерывистыми (2 раза в неделю).

Проспективное рандомизированное исследование по 2-месячной ежедневной химиотерапии ЛТБИ рифампицином и пиразинамидом было проведено у ВИЧ-инфицированных лиц. Оно показало, что данный 2-месячный режим столь же безопасен и эффективен, как и назначение изониазида в течение 12 мес [*7*]. Однако весьма выраженные гепатотоксические реакции были отмечены при попытках лечения ЛТБИ этими двумя препаратами [*8*]. Назначение рифампицина и пиразинамида 2 раза в неделю в течение 2 или 3 мес может быть удачным выбором, если применение альтернативных схем оказалось невозможным. Прерывистая схема химиотерапии требует обязательного непосредственного наблюдения. Некоторые эксперты считают возможным прово-

Таблица 52

Рейтинговая система для градации степени значимости рекомендаций по химиотерапии

Препараты	Продолжительность	Интервал	Рейтинг[а] (данные[б])	
			ВИЧ –	ВИЧ +
Изониазид	9 мес	Ежедневно	A (II)	A (II)
		2 раза в неделю	B (II)	B (II)
Изониазид	6 мес	Ежедневно	B (I)	C (I)
		2 раза в неделю	B (II)	C (I)
Рифампицин + пиразинамид	2 мес	Ежедневно	B (II)	A (I)
	2–3 мес	2 раза в неделю	C (II)	C (I)
Рифампицин	4 мес	Ежедневно	B (II)	B (III)

[а] A – предпочтительно; B – приемлемая альтернатива; C – предлагается при невозможности A и B.

[б] I – данные рандомизированного клинического исследования; II – данные нерандомизированного клинического исследования или исследования, проведенного в другой популяции; III – мнение экспертов.

дить 2-месячные курсы лечения рифампицином и пиразинамидом непрерывным методом, непосредственно контролируя прием пяти доз в неделю и оставляя прием остальных двух доз на ответственности пациента. Если назначение рифампицина невозможно (например, при одновременном лечении ВИЧ-инфицированных больных ингибиторами протеаз), то вместо него можно назначить рифабутин [*9*]. Рекомендации лечить ЛТБИ ежедневным назначением рифампицина в течение 4 мес были даны на основании положительных результатов проспективных рандомизированных исследований у туберкулин-положительных больных силикозом, а также при нерандомизированном исследовании у лиц, контактировавших с больными, выделявшими устойчивые к изониазиду микобактерии туберкулеза [*10, 11*]. Использование рифампицина может оказаться особенно полезным при непереносимости изониазида и пиразинамида.

Перед началом химиотерапии по поводу ЛТБИ необходимо исключить возможность активного туберкулезного процесса. С этой целью используются данные анамнеза, физикального обследования и рентгенографии, а также при возможности и бактериологических исследований. ВОЗ рекомендует использовать следующий алгоритм при решении вопроса о проведении химиотерапии детям, находящимся в контакте с больными активным туберкулезом (табл. 53) [*12*].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки является обязательным при решении вопроса о назначении профилактической химиотерапии лицам, находящимся в контакте с больными, выделяющими микобактерии по данным бактериоскопии мазков мокроты. Цель этого исследования, имеюще-

го особое значение в странах со значительной распространенностью туберкулеза, состоит в исключении активного туберкулезного процесса. Рентгенография перед назначением профилактической химиотерапии необходима также у всех ВИЧ-инфицированных. Эта категория пациентов должна привлекать особенное внимание при наличии легочных жалоб (кашель, лихорадка). В подобных ситуациях перед началом лечения ЛТБИ показано тщательное исследование, включая бактериологическое. Дети с подозрительными на туберкулез симптомами (кашель, температура, вялость) также должны предварительно проходить рентгенологическое исследование. Если же оно недоступно, то лечение по поводу ЛТБИ следует назначать вне зависимости от наличия клинической симптоматики. Схема химиотерапии, рекомендованная для ВИЧ-отрицательных женщин в период беременности, состоит в назначении изониазида ежедневно или 2 раза в неделю в течение 9 или 6 мес. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки для исключения активного туберкулеза следует проводить даже в I триместре беременности, предохраняя плод соответствующим об-

Таблица 53

Тактика ведения детей, контактировавших с взрослыми больными туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты

Если:	И:	Тогда:	
У ребенка имеются симптомы туберкулеза	Врач обнаруживает туберкулез у ребенка	Должен быть проведен полный курс противотуберкулезной химиотерапии	
Симптомы туберкулеза у ребенка отсутствуют	Проведение туберкулиновых тестов **недоступно**	Ребенку следует начать химиотерапию по поводу ЛТБИ	
	Проведение туберкулиновых тестов возможно	Ребенок должен провести химиотерапию по поводу ЛТБИ в течение 3 мес, после чего необходимо произвести туберкулиновые тесты	
		Если:	Тогда:
		Туберкулиновые тесты положительные	Продолжить лечение ЛТБИ по полному курсу (6–12 мес изониазидом по 5 мг/кг)
		Туберкулиновые тесты отрицательные	Прекратить лечение ЛТБИ и провести вакцинацию БЦЖ (если она не проводилась ранее)

разом. Риск прогрессирования ЛТБИ с развитием активного заболевания наиболее велик у ВИЧ-инфицированных женщин и у женщин, недавно инфицированных микобактериями туберкулеза. Профилактическую химиотерапию у таких пациенток следует начинать незамедлительно вне зависимости от срока беременности. Если же вероятность прогрессирования инфекции невелика, то некоторые эксперты рекомендуют отложить начало профилактической химиотерапии на послеродовой период.

Проведение основных лабораторных исследований обычно не обязательно для всех пациентов, начинающих химиотерапию по поводу ЛТБИ. Исходные показатели функции печени (трансаминазы AST (SGOT) или ALT (SGPT) и билирубин) определяют у пациентов с симптоматикой патологии печени. Более широкое лабораторное исследование показано у особых контингентов пациентов. К ним причисляют ВИЧ-инфицированных, женщин в период беременности и в первые 3 мес после родов, алкоголиков и лиц с подозрением на хронический гепатит. Лица пожилого возраста не относятся к группе повышенного риска развития патологии печени. Острый гепатит и серьезные нарушения со стороны печени являются относительным противопоказанием для химиотерапии. Обычный лабораторный мониторинг в процессе химиотерапии ЛТБИ показан в отношении пациентов с повышением уровня печеночных ферментов и наличием других факторов риска поражения печени. Пациенты должны быть предупреждены о возможностях побочного действия лекарств. Им советуют прекращать химиотерапию и обращаться за медицинской помощью при первых признаках побочных реакций. Следует проводить опрос больных и мониторинг для выявления признаков желтухи.

Практическая значимость химиотерапии ЛТБИ представляется сомнительной в странах с высокой и увеличивающейся заболеваемостью туберкулезом. Естественно, что в подобной обстановке лечение ЛТБИ не является приоритетной задачей противотуберкулезных программ. Ведущее значение в стратегии борьбы с этим заболеванием приобретает минимизация риска распространения туберкулеза путем раннего выявления и эффективного лечения больных активными формами туберкулеза. Избирательные программы химиотерапии ЛТБИ могут быть применимы и успешны в некоторых странах с удовлетворительным уровнем жизни, но они всегда останутся менее приоритетными, чем успешные программы лечения больных туберкулезом. В странах с недостаточными ресурсами и высокой распространенностью туберкулеза программы химиотерапии ЛТБИ останутся на втором плане в системе борьбы с туберкулезом. Этот метод должен быть резервирован как один из способов профилактики туберкулеза у отдельных лиц или у групп населения, подверженных наиболее высокому риску развития активного туберкулезного процесса. Так, в странах, подверженных эпидемии ВИЧ-инфекции, химиотерапия ЛТБИ обеспечивает существенные преимущества для отдельных лиц. Теоретически стратегия химиотерапии ЛТБИ при широком ее проведении способна снизить заболеваемость туберкулезом и облегчить отрицательное воздействие ВИЧ-инфекции на эпидемиологические показатели туберкулеза. Однако добиться этого с ее помощью весьма трудно или совсем невозможно при существующих программных установках. Глав-

ная цель при современной реально существующей ситуации состоит в быстром выявлении, срочном и полноценном лечении больных, выделяющих микобактерии туберкулеза по данным бактериоскопии мазков мокроты.

Литература

1. Harries AD et al. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.220).
2. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Policy statement. *Weekly Epidemiological Record*, 1999, 74:385–400.
3. Starke JR, Jacobs RF, Jereb JA. Resurgence of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics*, 1992, 120:839–855.
4. Shafer RW et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS*, 1996, 10:269–272.
5. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:1–51.
6. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:847–850.
7. Gordin F et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
8. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733–735.
9. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
10. A double-blind placebo controlled trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Center, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:36–41.
11. Villarino ME et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155: 1735–1738.
12. *Managing tuberculosis at district level: administering treatment*. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/96.211:AT3119).

52. Каково эпидемиологическое значение химиотерапии латентной туберкулезной инфекции?

З. Тейлор (Z. Taylor)[1]

Лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) стало важным компонентом программы борьбы с туберкулезом в США, но этот метод редко используется где-либо помимо Северной Америки. Исключением является профилактическая химиотерапия у лиц, контактирующих с больными активными формами туберкулеза. До последнего времени единственной широко рекомендованной схемой лечения ЛТБИ заключался в назначении изониазида ежедневно или 2 раза в неделю на протяжении 6–12 мес [*1*]. Эффективность данной схемы была обоснована результатами рандомизированных и контролируемых исследований по химиотерапии ЛТБИ [*2, 3*]. Проведение подобной химиотерапии позволяло снизить частоту развития активного туберкулеза в среднем на 60% [*2*]. Эффективность возрастала до 90% у лиц, которые в течение 12 мес лечения приняли более 80% назначенных им дозировок изониазида. Таким образом, 12-месячный курс профилактической химиотерапии ЛТБИ был даже более эффективным, чем 6-месячный [*3*]. В последнее время разработаны альтернативные схемы лечения ЛТБИ, предусматривающие прием рифампицина и пиразинамида ежедневно в течение 2 мес с последующим переходом на один рифампицин в течение еще 4 мес вместо приема изониазида ежедневно или 2 раза в неделю в течение 6–9 мес [*4*]. Эти рекомендации также основывались на результатах контролируемых клинических исследований, подтвердивших, что применение новой схемы дает столь же хороший эффект, как и схема с использованием изониазида [*4*].

Большинство упомянутых клинических исследований по химиотерапии ЛТБИ были проведены на контингентах населения с наиболее высоким риском развития активного туберкулеза. Это были недавние контакты, лица из трущоб с высоким риском туберкулеза, ВИЧ-инфицированные и лица с впервые выявленным и ранее не леченным неактивным туберкулезом [*2, 3, 5, 6*]. Эпидемиологическое значение этих исследований зависело не только от эффективности лечения, но и от влияния указанных пролеченных групп населения на заболеваемость туберкулезом в целом. В трех клинических исследованиях, проведенных в Гренландии, на Аляске и в Тунисе, попытались осветить влияние химиотерапии ЛТБИ на заболеваемость туберкулезом среди населения. Исследование в Гренландии, выполнявшееся в 1956 г., охватило 76 посе-

[1] Центры профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

Таблица 54

Результаты исследований профилактической химиотерапии изониазидом, 1956–1958 гг.[а]

Исследование/группа	Число участников	Число случаев на 1000 человеко-лет	Сокращение, %
Гренландия			
плацебо	3 907	13,8	
изониазид	4 147	9,8	31[б]
Аляска			
плацебо	3 017	7,7	
изониазид	3 047	3,2	59[б]
Тунис			
плацебо	8 141	3,1	
изониазид	7 769	2,3	26[в]

[а] Источник: пункт *2*, *7*, *8* в списке литературы.
[б] $p < 0{,}0001$ по статистическому критерию χ^2.
[в] Статистически недостоверно.

лений с 8081 участником [*7*]. Все подходящие взрослые получали либо изониазид, либо плацебо. Препараты раздавались 2 раза в неделю на протяжении 13 нед. После перерыва длительностью 13 нед курс лечения повторяли. Исследование, проводившееся на Аляске в 1957 г., охватило 30 поселений с 6064 участниками [*8*]. Назначение изониазида или плацебо определялось методом рандомизации. Наконец, исследование в Тунисе было начато в 1958 г., проводилось среди бедного населения пригорода столицы и охватило 15 910 участников. Назначение изониазида или плацебо жителям каждого из кварталов определялось методом рандомизации. Результаты всех трех исследований отражены в табл. 54.

Обращают на себя внимание существенные вариации полученных результатов исследований. Наиболее выраженный эффект был достигнут на Аляске, гораздо меньший – в Гренландии и самый незначительный – в Тунисе. Немаловажное значение имело то обстоятельство, что исследования на Аляске и в Гренландии проводились в небольших изолированных поселениях, поддерживаемых извне. Кроме того, в обоих этих регионах успешно действовали эффективные программы борьбы с туберкулезом. В Гренландии профилактическая химиотерапия проводилась строго по назначенному режиму (400–600 мг изониазида 2 раза в неделю в течение 13 нед и после 13 нед перерыва – повторный 13-недельный курс изониазида 2 раза в неделю). Это нестандартная дозировка изониазида, которая, вероятно, была недостаточной, что и объясняло менее благоприятные результаты данного исследования. Низкая эффективность, отмеченная в Тунисе, была обусловлена отмеченными нарушениями режима химиотерапии из-за недостаточного сотрудничества со стороны пациентов.

Пациенты, получавшие плацебо при исследовании на Аляске, впоследствии получали лечение изониазидом в течение 12 мес. Этот этап наблюдения, проводившийся неконтролируемым методом, все же выявил снижение частоты развития активного туберкулеза на 83% среди лиц, принявших 40% и более из числа назначенных доз изониазида по сравнению с пациентами, принявшими менее 40% доз [*9*]. Поскольку случаи заболевания отмечались преимущественно среди лиц с ранее не леченными неактивными формами туберкулеза, то, по мнению авторов, профилактическая химиотерапия только данной категории может предупредить развитие заболеваемости туберкулезом среди населения на 40%.

Таким образом, эпидемиологическое значение химиотерапии латентной туберкулезной инфекции заключается в том, что с ее помощью удается снизить на 31–59% число заболевших активными формами туберкулеза. Однако подобный эффект достигается только в общинах с хорошо функционирующей программой борьбы с туберкулезом и при условии, что большинство новых случаев заболевания возникает в результате прогрессирования латентной туберкулезной инфекции. Теоретически это снижение может достигнуть 80–90% при условиях, что все случаи активного туберкулеза являются следствием реактивации латентной инфекции, что все пациенты с латентной инфекцией могут быть идентифицированы и всем им в полном объеме будет проведена профилактическая химиотерапия. Подобное стечение обстоятельств встречается редко, если вообще возможно в практической жизни. Даже в богатых странах с низкой распространенностью туберкулеза, например в США, большинство новых случаев заболевания являются результатом недавнего заражения [*10, 11*]. Частота завершенного курса химиотерапии ЛТБИ при этом часто оказывается ниже 50% [*12, 13*]. Поэтому влияние химиотерапии ЛТБИ на эпидемиологические показатели скорее всего будет более скромными, чем отмеченные в Гренландии и на Аляске. Кроме того, человеческие и финансовые ресурсы, необходимые для выявления и лечения ЛТБИ на массовой основе, значительно превосходят возможности большинства программ борьбы с туберкулезом. Химиотерапия ЛТБИ у контактов, ВИЧ-инфицированных, заключенных и других групп повышенного риска может стать важным компонентом правильно организованных и эффективно функционирующих программ борьбы с туберкулезом. Вклад этого метода в эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу будет зависеть от влияния групп риска на общую заболеваемость туберкулезом, числа лиц, отобранных на лечение, и числа получивших профилактическую химиотерапию в полном объеме.

Литература

1. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, 149: 1359–1374.
2. Ferebee S.H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1970, 17:28–106.

3. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1982, 60:555–564.
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S221–S247.
5. Whalen C.C. et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801–808.
6. Gordin F. et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
7. Horwitz O., Payne P.G., Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 35:509–526.
8. Comstock G.W., Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *American Review of Respiratory Disease*, 1967, 95:935–943.
9. Comstock G.W., Woolpert SF. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population. *Archives of Environmental Health*, 1972, 25:333–337.
10. Barnes P.F. et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305–307.
11. Kimerling M.E. et al. Restriction fragment length polymorphism screening of Mycobacterium tuberculosis isolates: a population surveillance for targeting disease transmission in a community. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:655–662.
12. Nazar-Stewart V., Nolan C.M. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:57–60.
13. Marks S.M. et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:2033–2038.

Мониторинг

53. Что представляет собой медицинское, социальное и экономическое бремя, связанное с туберкулезом?

И. Смит (I. Smith)[1]

Последствия туберкулеза в социальном плане огромны. Каждый третий из проживающих в мире людей инфицирован туберкулезом, что составляет в общей сложности 2 млрд человек. По глобальным оценкам болезней, связанных с туберкулезом, за 1997 г. 8 млн человек ежегодно заболевают активными формами туберкулеза и около 2 млн умирают от этого заболевания [*1*].

Туберкулез составляет 2,5% всех случаев заболевания в мире [*2*], он является самой распространенной причиной смерти молодых женщин, унося их жизни чаще, чем все причины материнской смертности. Как показано на рис. 18, туберкулез в настоящее время стоит на седьмом месте среди причин смерти в мире и, если не будут предприняты интенсивные усилия, сохранит это место до 2020 г., несмотря на прогнозы значительного снижения заболеваемости другими инфекционными болезнями [*3*].

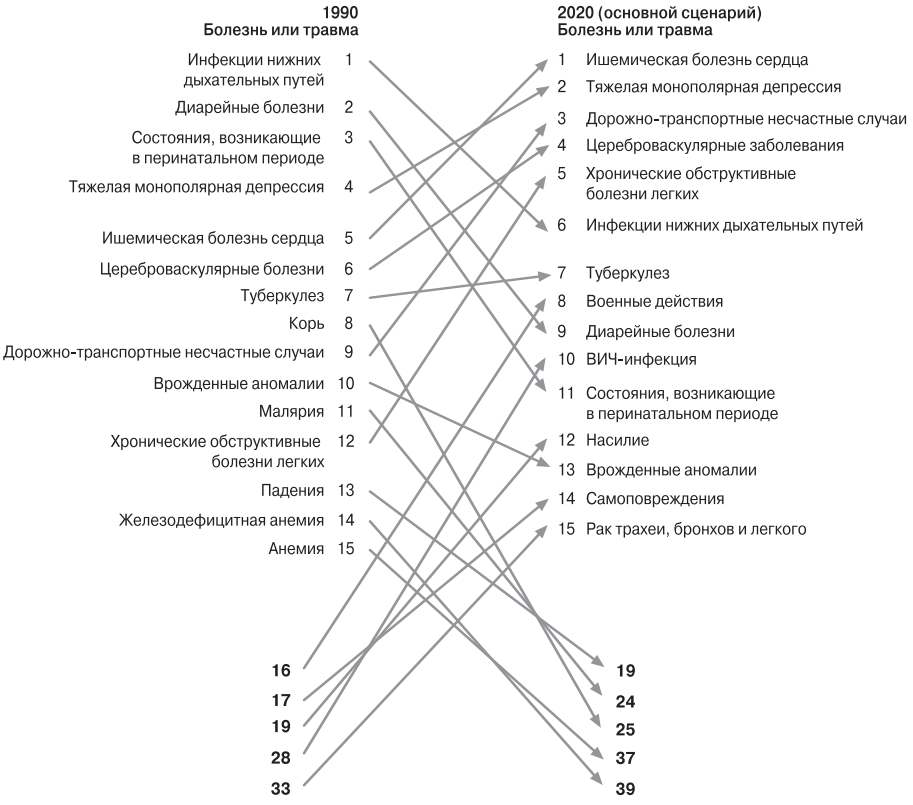
Эпидемия ВИЧ-инфекции повысила опасность заболевания туберкулезом [*4*]. Страны со значительной распространенностью этой инфекции, особенно расположенные к югу от Сахары, стали свидетелями резкого увеличения случаев туберкулеза, заболеваемость которым уже в 1990-х годах возросла в них в 2–4 раза [*5*].

Проблема лекарственной устойчивости, приобретающая все возрастающее значение во многих странах, стала следствием плохой организации лечения. Плохоочерченные программы борьбы с туберкулезом, нерегулярное обеспечение лекарственными средствами, неконтролируемый прием противотуберкулезных препаратов, прежде всего в частном секторе, – все это привело к нарастанию частоты лекарственной устойчивости. Эту негативную тенденцию можно предотвратить при эффективном использовании стратегии DOTS. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (IUATLD) провели глобальный обзор о лекарственной устойчивости в 35 странах мира за период с 1994 по 1997 г. [*6, 7*]. По данным этого обзора, устойчивость хотя бы к одному из противотуберкулезных препаратов имела место у 9,9% больных с впервые выявленным активным туберкулезом. Множественная лекарственная устойчивость (т. е. устойчивость по меньшей мере к изониазиду и рифампицину) отмечена в 1,4% случаев. Согласно сведе-

[1] Специалист по здравоохранению Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Рис. 18

Изменения порядкового номера 15 ведущих причин смерти в мире 1990–2020 гг.[a]



[a] Воспроизведено из публикации *3* в списке литературы, с разрешения.

ниям, приведенным во втором глобальном обзоре, опубликованном в 2000 г., эти показатели оставались стабильными. Так, устойчивость хотя бы к одному из противотуберкулезных препаратов обнаружена в 10,7% новых случаев заболевания, а множественная – в 1%. Эти доклады подтвердили тот факт, что именно предшествовавшая противотуберкулезная химиотерапия является ведущей причиной развития лекарственной устойчивости. Действительно, устойчивость хотя бы к одному препарату отмечена у 23,3%, а множественная – у 9,3% ранее лечившихся больных туберкулезом [*8*]. Именно лекарственная устойчивость снижает эффективность стандартных схем химиотерапии, рекомендованных ВОЗ. Неэффективное лечение при множественной лекарственной устойчивости отмечается в 15 раз чаще, чем при сохранении лекарственной чувствительности [*9*].

Таблица 55

Семейные затраты на туберкулез, по оценкам

Затраты в расчете на 1 пациента	Бангладеш [*11*]	Индия [*12*]	Южно-Африкаская Респ. [*13*]	Уганда [*14*]
Прямые затраты (долл. США)	130	41	99	68
Потеря работы	57%	Нет данных	Нет данных	91%
Потеря времени	14 мес	3 мес	4 мес	10 мес
Потеря доходов (долл. США)	115	89	272	161
Непрямые затраты как процент ежегодного семейного дохода	15	14	Нет данных	Нет данных
Общие затраты как процент ежегодного семейного дохода	31	20	Нет данных	Нет данных

Туберкулез препятствует социально-экономическому развитию. Более 75% больных туберкулезом – это люди в экономически наиболее продуктивном возрасте (15–54 года) [*10*]. Около 95% всех больных туберкулезом и 99% умерших от этого заболевания являются жителями развивающихся стран, преимущественно стран Африки, расположенных к югу от Сахары, и Юго-Восточной Азии. В двадцати трех странах наблюдается более 80% всех случаев туберкулеза. Эти же страны характеризуются наиболее высокими семейными затратами, связанными с туберкулезом (табл. 55).

Так называемые прямые затраты на диагностику и на лечение весьма значительны для бедных семей, однако наибольшие экономические потери связаны с «непрямыми» затратами. К числу последних относятся потеря работы, проезд в лечебные учреждения, продажа имущества для оплаты связанных с лечением услуг, стоимость похорон, но преимущественно это утрата трудоспособности из-за болезни и преждевременной смерти. По данным исследования в Уганде, заболевание туберкулезом привело к снижению производительности труда у 95% всех фермеров, а 80% служащих вынуждены были прекратить работу [*14*]. Обзор исследований по экономическим аспектам туберкулеза установил, что заболевание взрослого человека приводит к потере в среднем 3–4 мес рабочего времени и соответственно к снижению годового семейного бюджета на 20–30%. Смерть больного снижает доходы семьи в среднем на период в 15 лет [*15*].

Связь между туберкулезом и бедностью имеет сложный характер, поскольку заболевание доводит до бедности тех, кто страдает туберкулезом, а эпидемии усугубляют социально-экономические трудности. Бедность в условиях перенаселенных жилищ повышает опасность заражения туберкулезом, а неполноцен-

ное питание способствует переходу латентной туберкулезной инфекции в активную форму заболевания. Распад Советского Союза в начале 1990-х годов с последующим падением экономики, разрушением системы здравоохранения и социальной поддержки привели к быстрому росту туберкулеза. Частота этого заболевания возрастала ежегодно на 7% в Российской Федерации, Украине и других странах бывшего СССР [*5*]. Трехлетний период экономических трудностей и продовольственных лишений на Кубе вызвал резкое повышение (на 24% в год) числа зарегистрированных случаев туберкулеза [*16*]. Потребовались усиленные программы по предотвращению распространения туберкулеза, позволившие возобновить снижение заболеваемости.

В некоторых социумах имеют место негативные социальные последствия туберкулеза, такие, как «стигма», особенно тягостные для женщин. Сведения об этом заболевании ограничивают возможность создать семью, устроиться на работу и нередко приводят даже к разводу. Исследование, проведенное в Индии, показало, что 15% заболевших туберкулезом женщин (эквивалентно 100 000 женщин в стране в год) вынуждены уходить из своей семьи [*12*].

Отрицательное влияние туберкулеза распространяется также на следующее поколение, поскольку бедность родителей отрицательно воздействует и на детей. По данным того же самого исследования в Индии, около 8% сельских и 13% городских детей (эквивалентно 300 000 человек в стране) вынуждены были прекратить школьное обучение, когда родители (обычно отец) заболевали туберкулезом. Другим длительным последствием туберкулеза становится неплатежеспособность. Упомянутое выше исследование в Индии показало, что $^{2}/_{3}$ семей были втянуты в долги, чтобы оплатить расходы на лечение. Средний семейный долг был равен 59 долл. США, что эквивалентно 12% годового семейного дохода. Таким образом, продолжающееся распространение туберкулеза обрекает и следующее поколение на риск заболевания и смерти от этой инфекции, которой можно избежать.

Литература

1. Dye C et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677–686.
2. *World Health Report 2000. Health systems: improving performance*. Geneva, World Health Organization, 2000.
3. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.* Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
4. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000.* Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).

6. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229 WHO).
7. Pablos-Mendez A et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994–1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641–1649.
8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on antituberculosis drug resistance surveillance. Report No.2: prevalence and trends*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
9. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
10. Knight L. *Tuberculosis and sustainable development*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.4; Stop TB Initiative series).
11. Croft RA, Croft RP. Expenditure andloss of income incurred by tuberculosis patients before reaching effective treatment in Bangladesh. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:252–254.
12. Rajeswari R et al. Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999, 3:869–877.
13. Floyd K, Wilkinson D, Gilks C. Comparison of cost effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa. *British Medical Journal*, 1997, 315:1407–1411.
14. Saunderson PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
15. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
16. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962-97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.

54. Что является глобальными целями борьбы с туберкулезом и что служит основой для их достижения?

И. Смит (I. Smith)[1]

Глобальные цели в борьбе с туберкулезом состоят в том, чтобы добиться излечения 85% выявленных больных-бактериовыделителей и выявить 70% вновь заболевших пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза. В обоих случаях имеются в виду больные, в мокроте которых микобактерии обнаруживаются методом бактериоскопии мазков [*1*]. Эти цели были впервые поставлены ВОЗ в 1991 г. Стало очевидным, что эти глобальные цели не были достигнуты, как предполагалось, к 2000 г. Поэтому в мае 2000 на Всемирной ассамблее здравоохранения сроки были отодвинуты на 2005 г..

Цель по выявлению туберкулеза можно представить как дробь, числитель которой равен количеству новых случаев туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, зарегистрированных в течение года, а знаменатель – это количество случаев туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, которое, по оценкам, будет иметь место в той же популяции в течение того же периода времени. Так как цель по выявлению случаев туберкулеза непосредственно связана с показателем заболеваемости, точное ее определение затруднено в большинстве поселений, особенно в контексте эпидемии ВИЧ-инфекции.

Цель по излечению также можно выразить дробью, числитель которой равен количеству пациентов в годовой когорте новых случаев заболевания ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, излеченных в соответствии с критериями ВОЗ/IUATLD. Знаменателем служит количество подлежавших лечению больных туберкулезом, первоначально зарегистрированных в этой когорте.

Прогресс в организации эффективной борьбы с туберкулезом, основанный на стратегии DOTS, оказался весьма медленным. К 1999 г. данные только о 40% от числа оценочных новых случаев заболевания были сообщены в ВОЗ (23% в рамках программы DOTS и 17% – в рамках иных программ) [*2*]. Показатель излечения больных, зарегистрированных в 1999 г. в программе DOTS, был гораздо выше, чем в других программах (73 и 16% соответственно). Этот показатель повысится до 84% с учетом пациентов, закончивших курс лечения в рам-

[1] Специалист по здравоохранению Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

ках стратегии DOTS, однако без сведений о результатах бактериоскопии для подтверждения успеха лечения.

Достижение поставленных целей базируется на двух принципах – прилагаемые усилия и возможности. Что касается первого из этих принципов, то эпидемиологическое моделирование продемонстрировало, что достижение поставленных целей приведет к значительному снижению эпидемии туберкулеза. Показатели заболеваемости снизятся примерно на 50% за период 8–12 лет (при отсутствии ВИЧ-инфекции). Сообщение, опубликованное в 1991 г. Стайбло (Styblo) и Бамгарнером (Bumgarner), подтвердило оправданность разделения показателей выявления и излечения при оценке распространенности туберкулеза. Так, по прогнозам частота излечения свыше 75% со временем приведет к значительному снижению распространенности туберкулеза. Однако увеличение показателей выявления без соответствующего улучшения показателей излечения приведет к явному ухудшению эпидемиологической ситуации [*3*]. Эта работа повлияла на определение целей, а ее выводы были подтверждены результатами последующих исследований. Эти исследования показали, что в странах, где достигнуты глобальные ВОЗ цели, показатели заболеваемости снижались на 8–12% ежегодно (число больных снизилось на 50% за 6–9 лет). Показатели смертности снижались еще быстрее – на 9–13% ежегодно (снижение на 50% за 5 лет и даже быстрее) [*4*].

Приведенные теоретические положения соответствуют опыту прошлых лет и современности. Бремя туберкулеза уменьшилось в большинстве стран Европы на протяжении последнего столетия, но снижение показателей заболеваемости резко ускорилось (с 4–5 % до 12–13% в год) после внедрения эффективных методов лечения [*5*]. Подтверждением являются также последние данные, полученные в Перу. Они показали, что после внедрения стратегии DOTS ежегодное снижение показателей заболеваемости составило почти 8%, т. е. в два раза больше, чем до этого [*2, 6*].

Второй из упомянутых выше принципов состоит в возможности достижения поставленных целей. Социологические и эпидемиологические исследования туберкулеза прошлых лет, проведенные в Индии, выявили, что 70% пациентов с туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты отмечают симптомы заболевания и обращаются за медицинской помощью. Это свидетельствует о возможности достижения поставленной цели при выявлении таких больных в лечебных учреждениях [*7*]. Возможность достижения цели по высокой эффективности лечения была подтверждена сериями дополнительных исследований, проведенных в Бенине, Малави, Объединенной Республике Танзании и во Вьетнаме при поддержке со стороны IUATLD в конце 1980-х годов. Они показали, что показатели излечения, превышающие 80%, могут быть достигнуты и удержаны [*8*]. Обзор, проведенный в Объединенной Республике Танзании, показал, что выполнение национальной программы позволяет выявить более 70% всех новых случаев заболевания. Уже к 2000 г. семь стран достигли глобальных целей, и еще 43 страны сообщили об эффективном излечении более 70% новых случаев заболевания при показателе выявления новых случаев заболевания свыше 50% [*2*].

Серьезным вызовом миру было бы невыполнение поставленных задач. Эпидемия туберкулеза в странах, расположенных к югу от Сахары, разрастается ежегодно на 10%, главным образом из-за развернувшейся пандемии ВИЧ-инфекции [*2*]. Высокая смертность больных туберкулезом, инфицированных также и ВИЧ, делает невозможным во многих странах достижение глобальных целей по излечению. Кроме того, ни цель по выявлению больных, ни цель по их излечению не принимала во внимание ВИЧ-инфекцию. Противотуберкулезные службы в настоящее время не в состоянии предотвратить нарастание туберкулеза в условиях значительной эпидемии ВИЧ-инфекции (см. главу 69 «Возможно ли держать туберкулез под контролем?»).

Второй преградой к достижению глобальных целей являются неадекватные выявление и учет больных. Несмотря на то что 43% населения мира живет в регионах, принявших стратегию DOTS еще в 1999 г., всего лишь 23% больных с бациллярными формами туберкулеза проводят лечение в соответствии с требованиями этой стратегии [*2*]. Главными причинами являются ограниченная инфраструктура первичной медико-санитарной помощи во многих странах, широкая доступность диагностики и лечения туберкулеза в частном секторе, особенно в южной части Азии, где проживает треть всех больных туберкулезом. Кроме того, частный сектор в развивающихся странах обычно не сообщает сведения о выявленных случаях заболевания.

Достижение поставленных глобальных целей зависит от способности стран интенсифицировать внедрение стратегии DOTS, обеспечивающей высокую эффективность лечения, в том числе и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Важное значение имеет также способность программ борьбы с туберкулезом улучшить выявление больных путем повышения эффективности соответствующих служб, мобилизации социальных резервов и привлечения частного сектора.

Литература

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
2. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
3. Styblo K, Bumgarner R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991, 2:60–72.
4. Dye C et al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998, 352:1886–1891.
5. Styblo K. *Selected papers. Vol. 24, Epidemiology of tuberculosis.* The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.
6. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries*, 2001. Geneva, World Health Organization, 2001 (documentWHO/CDS/STB/2001.11).
7. Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
8. Broekmans JF. Control strategies and programme management. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future.* Chichester, Wiley, 1994.

55. Что такое DOTS?

И. Смит (I. Smith)[1]

DOTS – это рекомендованная в международном масштабе стратегия, направленная на обеспечение излечения туберкулеза [*1*]. Она базируется на пяти ключевых принципах (табл. 56), обычных для стратегии борьбы с болезнями, обеспечивающих раннюю диагностику, лечение источников инфекции, а также препятствующих распространению туберкулеза.

Лечение больных, являющихся источниками инфекции, в качестве стратегии предупреждения распространения инфекции и борьбы с туберкулезом было выдвинуто на первый план Крофтоном (Crofton) в начале 1960-х годов [*3*]. Это было почти через 20 лет после открытия первого эффективного противотуберкулезного препарата и через 10 лет после контролируемых рандомизированных исследований, показавших, что комбинированные схемы химиотерапии способны излечить больных и предотвратить развитие лекарственной устойчивости [*4*].

Пакет мероприятий, получивший в конечном счете известность как стратегия DOTS, был впервые сформулирован в национальных программах борьбы с туберкулезом, поддерживаемых IUATLD под руководством д-ра Карела Стибло. Технические и организационные принципы эффективной борьбы с туберкулезом Стибло разрабатывал сначала в Объединенной Республике Танзании, а затем в нескольких странах Африки и Латинской Америки на основе окружных руководящих структур. В распоряжении округов имелись персонал и ресурсы, достаточные для организации диагностики и лечения, для поддержания поставок и мониторинга выполнения программы в округе с населением 100 000–150 000 человек. Стибло показал, что краткосрочное лечение является обязательным для достижения адекватных результатов лечения на программной основе, он подтвердил также необходимость химиотерапии под непосредственным наблюдением и разработал принципы регистрации информации, отчетности и лекарственного обеспечения, ставших интегральными компонентами DOTS.

ВОЗ начала продвигать эту стратегию в 1991 г. [*5*], а в 1994 г. разработаны Основные положения эффективной борьбы с туберкулезом [*6*], в которых четко изложены основные положения, ставшие в последующем известными как стратегия DOTS. Эти основные положения были пересмотрены и расширены в 2002 г. [*7*].

Термин «терапия под непосредственным наблюдением» (DOTS) использовался уже за несколько лет до этого, но в 1995 г. он был модифицирован ВОЗ

[1] Специалист по здравоохранению Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Таблица 56
Принципы и компоненты стратегии DOTS[a]

Ключевой принцип	Компонент DOTS
Организованное продолжительное вмешательство	Правительственная поддержка в обеспечении всеобъемлющей продолжительной деятельности по борьбе с туберкулезом
Точная и ранняя идентификация источника инфекции	Выявление больных методом микроскопии мазков мокроты среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу характерных симптомов
Эффективное и приемлемое для пациента лечение	Стандартизованная краткосрочная химиотерапия с использованием 6–8-месячных схем, по меньшей мере у всех больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокротыЭффективное лечение больных, включая непосредственное наблюдение за приемом препаратов в интенсивной фазе химиотерапии у всех вновь выявленных больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты: в фазе продолжения лечения — у всех больных, получающих рифампицин, и у всех при повторном лечении
Эффективное управление лекарственной терапией	Регулярное бесперебойное обеспечение всеми необходимыми противотуберкулезными препаратами
Мониторинг окончательного результата	Стандартизованная система регистрации и отчетности, позволяющая оценивать выявление больных и результаты химиотерапии каждого больного, а также выполнение программы борьбы с туберкулезом в целом

[a] Источник: пункт *2* в списке литературы.

как «краткосрочная химиотерапия под непосредственным наблюдением» и использован для обозначения всеобъемлющей стратегии борьбы с туберкулезом [*8*]. Несмотря на то что термин «DOTS» подчеркивает компонент непосредственного наблюдения, все его аспекты являются обязательными, а само это понятие стало не акронимом, а «маркой» стратегии борьбы с туберкулезом, рекомендованной ВОЗ.

Правительственная поддержка является обязательным компонентом стратегии DOTS. ВОЗ подчеркивает необходимость поддержки и социальной мобилизации как средств выполнения правительственных обязательств. Чтобы про-

грамма действовала, требуются достаточные средства и административная поддержка для найма персонала, приобретения необходимого оборудования (препараты, микроскопы, реагенты, печатные материалы и др.).

Рациональность постановки диагноза преимущественно на основании микроскопии мокроты у больных в лечебных учреждениях была детально рассмотрена в первом разделе данной книги.

Непосредственное наблюдение за лечением означает, что «опытный сотрудник наблюдает за тем, как больной проглатывает таблетки». Это обязательное и фундаментальное положение стратегии DOTS позволяет быть уверенным в проведении химиотерапии [*2*]. Первоначальные документы ВОЗ указывали на необходимость непосредственного наблюдения, проводимого медицинскими работниками [*9*]. В последующем накопленный опыт выполнения программ DOTS во всем мире показал, что обученные непрофессионалы могут также эффективно проводить контроль химиотерапии. Такими контролирующими лицами стали добровольцы-общественники в Бангладеш [*10*], лавочники в Южно-Африканской Республике [*11*], религиозные лидеры, непрофессиональные работники здравоохранения, а также их добровольные помощники из общин. Некоторые исследования последних лет иногда ставят под сомнение необходимость непосредственного наблюдения за приемом препаратов [*12*] или же предлагают сократить частоту подобного контроля до одного раза в неделю [*13*]. Однако выгоды для пациента и службы здравоохранения, связанные с более редким контролем, могут быть нивелированы вероятностью развития лекарственной устойчивости из-за скрытого уклонения больного от приема препаратов. Эффективность назначенного лечения может обеспечить только опытный наблюдатель, доступный и приемлемый для пациента и в то же время подотчетный службе здравоохранения.

Необходимость бесперебойного снабжения противотуберкулезными препаратами не требует комментариев. Кроме того, необходимо обращать особое внимание на качество лекарственных средств, особенно если они назначаются в комбинациях фиксированных доз (см. главу 40 «Каковы достоинства и недостатки комбинированных лекарственных (противотуберкулезных) препаратов с фиксированными дозами?»).

Система отчетности DOTS, позволяющая просто и ясно прослеживать динамику заболевания и выполнение программы, подробно описана в главе 63 «Почему необходима система учета и отчетности и какая система рекомендована?». Эта система проста и легкодоступна для внутреннего контроля и согласования, она также может быть проконтролирована извне. С этой целью можно пересматривать слайды с мазками мокроты, проводить опрос медицинских работников и пациентов, проверять потребление лекарственных средств и сопутствующих материалов. Оперативные исследования, предназначенные для непрерывного анализа и улучшения программы, являются еще одним аспектом систематического мониторинга и оценки.

Модификация стратегии DOTS продолжается. Это касается, например, проблемы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивости. Подобные модификации, проводимые на базе основ-

Таблица 57

DOTS в странах с незначительной заболеваемостью туберкулезом[a]

Требуемые компоненты в пакете стратегии DOTS	Дополнительные элементы в борьбе с туберкулезом для стран с низкой заболеваемостью
Правительственная продолжительная поддержка в борьбе с туберкулезом	Правительственная поддержка в борьбе с туберкулезом с целью его искоренения: • юридические рамки, в том числе законы об обязательном учете, когортный анализ результатов лечения и лекарственная политика; • политика борьбы с туберкулезом, основанная на консенсусе национальных органов и ведущих организаций; • поддержание эффективной сети противотуберкулезной службы, обеспечение ее технической оснащенности на национальном уровне и опытными человеческими ресурсами на более низких уровнях
Микроскопия мазков мокроты для выявления больных — источников инфекции среди лиц, обратившихся в лечебные учреждения с симптомами туберкулеза легких	Во всей популяции: выявление заболевших среди пациентов с симптомами легочной патологии Контроль групп риска (выявление больных активным туберкулезом среди групп повышенного риска) Подтверждение диагноза методом посева Определение лекарственной чувствительности, особенно среди групп с высокой ее вероятностью Распространение контроля (например, выявление источника инфекции и контактов)
Стандартизованная краткосрочная химиотерапия всех больных туберкулезом под непосредственным наблюдением за приемом препаратов не менее первых 2 мес у бактериовыделителей	Непосредственное наблюдение за химиотерапией более первых 2 мес для лиц из групп высокого риска и при низких показателях излечения Особая химиотерапия при множественной лекарственной устойчивости Профилактическая химиотерапия недавно инфицированных лиц и лиц из групп высокого риска (например, ВИЧ-инфицированные)
Регулярное бесперебойное обеспечение противотуберкулезными препаратами (предпочтительно прошедшими контроль качества комбинациями фиксированных доз препаратов)	Регулирование использования противотуберкулезных препаратов; резервные лекарственные средства для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя должны быть доступными только в высококвалифицированных центрах
Оценка и контроль: использование бактериоскопии мазков мокроты для оценки динамики и результатов лечения	Наблюдение, основанное на универсальной системе отчетности Исследование мазков мокроты и посевов для оценки результатов лечения Контроль лекарственной чувствительности Качественная оценка данных борьбы с туберкулезом (например, система аудита)

[a] Источник: пункт *1* в списке литературы.

ной стратегии DOTS, получили известность как «DOTS плюс» [*14*]. Дополнительные элементы стратегии, предложенные для стран с незначительной заболеваемостью туберкулезом, представлены в табл. 57. Они предусматривают активное выявление больных туберкулезом в отобранных группах повышенного риска, рутинное определение лекарственной чувствительности возбудителя и проведение химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции.

Распространение системы DOTS

ВОЗ получает сведения о применении системы DOTS от национальных противотуберкулезных программ и публикует ежегодные глобальные отчеты, начиная с 1997 г. В 2003 г. была опубликована информация о выявлении заболеваний в 2001 г. и о результатах лечения пациентов, зарегистрированных в 2000 г. Семь опубликованных отчетов показали, что число стран, внедривших систему DOTS, возросло с 70 в 1995 г. до 155 в 2003 г. За период с 1995 по 2000 г. лечение по программам DOTS получили 7,1 млн больных.

Система DOTS стала доступной для 61% мирового населения уже в 2002 г., однако всего 32% больных с впервые выявленным туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты были включены в программу DOTS [*15*].

Препятствиями для быстрого распространения DOTS являются трудности финансового характера, проблемы человеческих ресурсов, неадекватная инфраструктура медицинской службы, недостаточное обеспечение высококачественными противотуберкулезными препаратами, а также пробелы в информированности населения об опасности туберкулеза [*16*]. ВОЗ совместно с рядом наиболее заинтересованных стран разработал так называемый Глобальный план расширения стратегии DOTS, в котором очерчены необходимые мероприятия и ресурсы по расширению системы DOTS для достижения глобальных целей по борьбе с туберкулезом [*17*]. Успешное осуществление этого плана потребует значительных финансовых и человеческих ресурсов. Точно так же потребуется разработка новой стратегии и вложение дополнительных средств для решения глобальных и региональных проблем борьбы с туберкулезом, в частности с туберкулезом у ВИЧ-инфицированных.

Литература

1. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/ TB/99.270).
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1962, 32:643–653.
4. The prevention of streptomycin resistance by combined chemotherapy. *Medical Research Council. British Medical Journal*, 1952:1157–1162.

5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991, 72:1–6.
6. *Framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 1994 (document WHO/TB/94.179).
7. *An expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control*. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).
8. *Global tuberculosis programme. Stop TB at the source: 1995 annual report on the tuberculo sis epidemic*. Geneva, World Health Organization, 1995.
9. *Managing tuberculosis at the district level: a training course*. Geneva, World Health Organization, 1994 (document WHO/TB/96.211).
10. Chowdhury AMR et al. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*, 1997, 350:169–172.
11. Wilkinson D, Davies GR, Connolly C. Directly observed therapy for tuberculosis in rural South Africa 1991 through 1994. *American Journal of Public Health*, 1996, 86:1094–1097.
12. Walley JD et al. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357:664–669.
13. Becx-Bleumink M et al. High cure rates in smear-positive tuberculosis patients using ambulatory treatment with once-weekly supervision during the intensive phase in Sulawesi, Republic of Indonesia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:1066–1072.
14. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus". *British Medical Journal*, 1998, 317:671–674.
15. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003*. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.316).
16. *Global tuberculosis programme. Report of the ad hoc committee on the tuberculosis epidemic*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.245).
17. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/STB/2001.11).

56. Является ли стратегия DOTS экономически эффективной?

И. Смит (I. Smith)[1]

Относительная значимость различных вмешательств может оцениваться путем сопоставления вложенных затрат и полученных доходов. В случае вмешательств в области здравоохранения – это обычно достигается при сопоставлении затрат и достижений. Сопоставление затрат и эффективности полезно при оценке преимуществ различных вмешательств при специфических заболеваниях, при оценке относительной значимости различных вмешательств при одном и том же заболевании, а также как средство мобилизации ресурсов, способствующее инвестициям.

Затраты можно сравнивать непосредственно, поскольку они обычно измеряются одни и тем же способом. Однако достижения, обеспеченные разными вмешательствами, далеко не всегда можно сравнивать между собой. Например, инвалидность, предотвращенная при иммунизации от полиомиелита, не поддается прямому сопоставлению со смертельными исходами, устраненными системой DOTS. Поэтому необходимы некоторые формы стандартизации для сопоставления разных вмешательств.

Чаще всего используют анализ относительной эффективности вмешательства для здоровья, или показатель затраты – эффективность, когда само вмешательство является явным благом для здоровья и выражается, например, потенциальными годами продления жизни пациента. Правда, этот критерий может недооценить значимость вмешательств при болезнях, непосредственно не угрожающих жизни, но приводящих к инвалидности, например при лепре. Поэтому была разработана концепция, использующая в качестве показателя степень инвалидности и смерть (так называемый год жизни, скорректированный на инвалидность,– DALY) [*1*]. Показатель затраты – эффективность этого вмешательства при этом может быть выражен как стоимость предотвращения потери одного года жизни, скорректированного на инвалидность.

Затраты на службу здравоохранения могут быть разделены на следующие четыре категории (рис. 19):

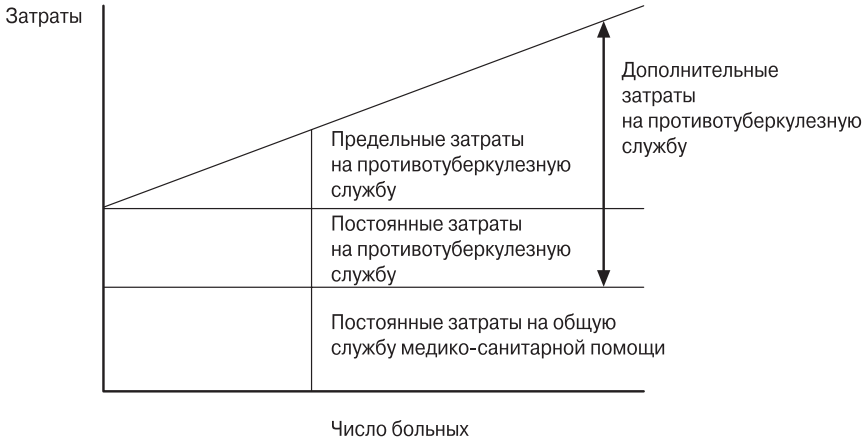
— постоянные затраты на общие службы здравоохранения;

— постоянные затраты на противотуберкулезную службу – дополнительные затраты на противотуберкулезную программу, не изменяющиеся при увеличении числа больных (например, оклад персонала);

[1] Специалист по здравоохранению Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Рис. 19

Теоретическая основа стоимости службы борьбы с туберкулезом[a]



[a] Источник: пункт *2* в списке литературы.

— предельные затраты противотуберкулезной службы – затраты, связанные с каждым вновь выявленным и лечащимся больным (например, стоимость лекарств);
— дополнительные затраты – объединяют постоянные и предельные затраты противотуберкулезных служб.

Подтверждение эффективности DOTS с точки зрения затрат по сравнению с другими медицинскими вмешательствами

В 1993 г. Всемирный банк опубликовал доклад «Инвестиции в здравоохранение», в котором сопоставляются затраты и эффективность различных вмешательств в первичной медико-санитарной помощи. По оценкам, эффективный противотуберкулезный контроль обходится в 20–57 долл. США в расчете на один предотвращенный случай смерти и в 1–3 долл. США в расчете на DALY. Таким образом, противотуберкулезная химиотерапия оказалась одной из наиболее экономически эффективных медицинских мероприятий наряду с вакцинацией против кори и дополнительным лечением витамином А [*1*]. После публикации этого сообщения стоимость противотуберкулезных препаратов резко снизилась. Основной курс химиотерапии в настоящее время стоит не более 10 долл. США, в то время как в начале 1990-х годов его стоимость была 40–60 долл. США [*3*]. Это снижение сделало стратегию DOTS более экономически эффективной. Однако подобная эффективность не подтверждается в отношении ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом. Их значительно более короткий срок жизни после завершения противотуберкулезной химиотерапии существенно снижает показатели затраты – эффективность самой системы DOTS.

Подтверждение эффективности DOTS с точки зрения затрат по сравнению с другими стратегиями борьбы с туберкулезом

К числу других стратегических направлений в борьбе с туберкулезом относятся: вакцинация БЦЖ, профилактическая химиотерапия и активное выявление новых случаев заболевания. Эти стратегии весьма привлекательны в теоретическом отношении, но практически они относительно малоэффективны, особенно в сопоставлении с DOTS.

Вакцинация БЦЖ у новорожденных рекомендована в странах со значительной распространенностью туберкулеза. Она предотвращает развитие тяжелых форм туберкулеза у детей, прежде всего туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза. Всемирный банк определил стоимость вакцинации БЦЖ в 7 долл. США в расчете на DALY. Однако этот метод эффективен с точки зрения затрат только в регионах с очень высоким ежегодным риском туберкулезной инфекции (более 1% в год) [*4*]. В то же время вакцинация БЦЖ, способная предотвратить развитие форм туберкулеза, обычно не сопровождающихся бактериовыделением, не оказывает заметного влияния на дальнейшее распространение туберкулезной инфекции.

Всемирный банк не определил затраты на профилактическую терапию в расчете на DALY. Тем не менее, по его заключению, селективный скрининг и лечение в группах повышенного риска (семейные контакты и лица, инфицированные ВИЧ) «вероятно обоснованы». При этом сделана оговорка, что «массовая профилактика высоко затратна и ограниченно эффективна» [*4*].

Активное выявление больных среди населения теоретически может быть вполне эффективным. Однако, как показано в гл. 15 («Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?»), данный метод имеет серьезные ограничения на практике. С его помощью выявляются преимущественно преобладающие формы туберкулеза, с которыми успешно борются с помощью стратегии DOTS (см. главу 69 «Возможно ли держать туберкулез под контролем?»). Кроме того, пациенты, выявленные при подобных массовых обследованиях, обычно не проходят полный курс противотуберкулезной химиотерапии.

Подтверждение эффективности DOTS с точки зрения затрат по сравнению с другими стратегиями лечения туберкулеза

Эффективность разных стратегий лечения больных туберкулезом с точки зрения затрат сопоставлена в двух ранее выполненных исследованиях в странах Африки. Одно из этих исследований было проведено в Ботсване [*5*], второе – в Малави, в Мозамбике и Объединенной Республике Танзании [*6*]. Цель каждого из этих исследований состояла в сопоставлении эффективности краткосрочных и дополнительных схем химиотерапии стрептомицином, изониазидом и тиоацетазоном, а также в сравнении полностью амбулаторного лечения со стационарным на протяжении начальной интенсивной фазы. Стоимость противотуберкулезных препаратов, назначаемых при краткосрочной схеме хи-

миотерапии, была в три раза выше, чем при стандартном лечении. Тем не менее более быстрые темпы излечения при краткосрочной химиотерапии делали ее экономически менее затратной, особенно при лечении только в амбулаторных условиях. Последующие исследования подтвердили эти наблюдения. Так, результаты восьми исследований, опубликованных в период с 1982 по 1992 г., показали, что затраты в расчете на конечный эффект при краткосрочных курсах лечения в амбулаторных условиях не превышали 19–41% от стоимости обычной продолжительной химиотерапии с двухмесячным пребыванием в стационаре [*2*].

Экономическая выгода для стран, внедривших систему DOTS, может быть весьма значительной. Экономический анализ применения этой системы, проведенный ВОЗ в Индии в 1996 г., показал, что дополнительные инвестиции в 200 млн долл. США в год привели к экономии 750 млн долл. США ежегодно. Эта экономия была обусловлена снижением распространенности туберкулеза, предотвращением случаев смерти и высвобождением больничных коек [*7*].

Экономические преимущества системы DOTS для общества даже гораздо выше, чем для правительств. Во многих развивающихся странах прямые затраты правительства на диагностику и на лечение туберкулеза намного ниже, чем прямые и косвенные затраты семей больных. Исследование, проведенное в Уганде, было одним из первых, продемонстрировавших этот факт. Из общих затрат, равных 324 долл. США, пациент вносит 229 долл. США в виде прямых и косвенных затрат [*8*]. Самую значительную часть этих расходов составляет потеря рабочего времени, эквивалентная доходам за 3–4 мес работы (см. главу 53 «Что представляет собой медицинское, социальное и экономическое бремя, связанное с туберкулезом?») [*9*].

Подтверждения потенциальной экономической выгоды для всего общества от внедрения системы DOTS были получены при исследовании, проведенном в Таиланде [*10*]. Это исследование установило, что на 1 долл. США, вложенный во внедрение этой системы, в казну на протяжении 20 лет возвращается 50 долл. США.

Внедрение системы DOTS может повысить затраты всего на 0,05 долл. США в расчете на одного жителя в некоторых странах с низкими доходами [*11*] и лишь в редких случаях составит более 0,20 долл. США в бедных странах со значительной распространенностью этого заболевания [*11*].

Суммируя приведенные выше данные, следует еще раз отметить высокую экономическую эффективность стратегии DOTS, выгодную как для правительств, так и для общества. Эта стратегия является «удачным приобретением» для планирования здравоохранения и определения политики. Система DOTS должна стать приоритетом для служб здравоохранения в странах с ограниченными ресурсами. Она предлагает и обеспечивает значительные преимущества по сравнению с другими стратегиями лечения туберкулеза и борьбы с этим заболеванием.

Литература

1. *World Bank. Investing in Health: 1993 World Development Report.* Oxford, Oxford University Press, 1993.
2. Fryatt RJ. Review of published cost effectiveness studies on tuberculosis treatment programmes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:101–109.
3. Stop Tuberculosis Initiative. Report by the Director-General. Geneva, World Health Organization, 1999 (document EB105/13, available at http://www.who.int/gb/EB_WHA/PDF/EB105/ee13.pdf).
4. Jamison D. Disease control priorities in developing countries: an overview. In: Jamison Det al. *Disease control priorities in developing countries.* New York, Oxford University Press, 1993.
5. Barnum HN. Cost savings from alternative treatments for tuberculosis. *Social Science and Medicine*, 1986, 23:847–850.
6. Murray CJL et al. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet*, 1991, 338:1305–1308.
7. Dholakia R, Almeida J. The potential economic benefits of the DOTS strategy against TB in India. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.218).
8. Saunderson PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
9. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis.* Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
10. Sawert H et al. Costs and benefits of improving tuberculosis control: the case of Thailand. *Social Science and Medicine*, 1997, 44:1805–1816.
11. *Joint tuberculosis programme review: India, February 2000.* New Delhi, World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2000 (document SEA-TB-224).

57. Как осуществлять мониторинг химиотерапии?[1]

Т. Санта (T. Santha)[2]

Бактериологические, клинические и рентгенологические методы исследования являются основными критериями при мониторинге динамики туберкулезного процесса под влиянием химиотерапии.

Оценка с помощью бактериологических исследований

Бактериологическая оценка проводится методом бактериоскопии мазков мокроты и методом посева. Посевы дают более специфические ответы, но они требуют продолжительного времени и более высоких затрат, что задерживает получение результатов. Кроме того, не везде имеются соответствующие условия для проведения посевов. Поэтому мониторинг проводится преимущественно на основании данных бактериоскопии мазков мокроты. Достоверность оценки результатов 12-месячных курсов химиотерапии без использования рифампицина, отмеченная только на основании бактериоскопии, достигает 90–92% [*1*]. Краткосрочные курсы химиотерапии приводят к быстрой гибели микобактерий, но мертвые возбудители туберкулеза еще некоторое время могут обнаруживаться в мазках мокроты. Соответственно результаты бактериоскопии могут оставаться положительными у больных с хорошими результатами химиотерапии [*2*].

Ежемесячные исследования мокроты методами бактериоскопии и посева позволили выделить четыре типа изменений, представленных в табл. 58. Как видно из приведенных в ней данных, серии бактериоскопических исследований четко характеризуют все типы бактериологической динамики, даже при отсутствии сведений о результатах посевов. Таким образом, при мониторинге эффективности химиотерапии посевы являются просто подтверждением данных бактериоскопии. Исключение составляют только больные, у которых на протяжении всего периода наблюдения микобактерии в мокроте обнаруживались только методом посева. Больные с положительными результатами бактериоскопии мазков до начала лечения в процессе химиотерапии перестают выделять микобактерии также по данным посева, либо у них возобновляется бактериовыделение по данным бактериоскопии.

Исследования мокроты нет необходимости повторять ежемесячно. ВОЗ и IUATLD рекомендуют проводить мониторинг в процессе химиотерапии

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Заместитель директора Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

Таблица 58

Результаты бактериоскопического и культурального исследований мокроты в процессе лечения туберкулеза

Месяц	Мазок	Посев	Мазок	Посев	Мазок	Посев	Мазок	Посев
0	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++
1	++	+	++	+	++	+++	++	+++
2	0	0	+	0	++	++	++	++
3	0	0	+	0	0	+	++	++
4	0	0	0	0	0	+	++	+++
5	0	0	0	0	++	+	+++	+++
6	0	0	0	0	++	++	+++	+++
Результат	Благоприятный		Благоприятный		Падение и подъем		Неудача лечения	

у больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты только методами бактериоскопии. Эти исследования следует повторять через 2 мес, на 5-м месяце и в конце курса химиотерапии [*3, 4*]. Подобное решение позволяет проводить мониторинг с минимальным количеством тестов.

Лабораторные и клинические сообщения о том, что мокроту получить невозможно или что больной не отхаркивает мокроту, не означают, что возбудители отсутствуют в мокроте. Очень важно не удовлетвориться подобным ответом. Для получения мокроты у таких больных провоцируют ее выделение. Можно прикоснуться тампоном к слизистой оболочке гортани или индуцировать отхождение мокроты солевым раствором. Это обычно вызывает сильный кашель и появление мокроты в количестве, достаточном для приготовления мазков. Одно лишь присутствие микобактерий в мокроте, особенно при снижении их количества, не должно быть причиной тревоги.

Оценка по клиническим показателям

Клиническая оценка динамики процесса обычно бывает субъективной. Исчезновение клинических симптомов, улучшение самочувствия, восстановление нормальной активности и прибавка массы тела – все это показатели улучшения. Сохранение или возобновление жалоб и клинической симптоматики в сочетании с похуданием (объективный клинический признак ухудшения) указывают на необходимость дополнительных бактериоскопических исследований мокроты. Скорость оседания эритроцитов и другие лабораторные тесты нельзя считать надежными, они не являются обязательными для оценки динамики процесса. Клиническая оценка часто бывает единственным способом мониторинга у больных с внелегочными формами туберкулеза и при стойком отсутствии микобактерий в мокроте. Увеличение массы тела в таких случаях остается информативным показателем.

Оценка с помощью рентгенологических исследований

Многие врачи до сих пор предпочитают для контроля за ходом лечения использовать результаты повторных рентгенологических исследований. Однако, как показали материалы нескольких работ, ориентировка на эти показатели может привести к серьезным ошибкам в оценке результатов лечения и возможного его исхода. Некоторые больные могут продолжать выделять туберкулезные микобактерии с мокротой, даже несмотря на наблюдающееся рентгенологическое улучшение. Кроме того, у больных с бактериологическим выздоровлением (что само по себе считается показателем успешности специфической химиотерапии) на рентгенограммах могут сохраняться патологические изменения, включая легочные каверны. Наконец, у больного со стойко отрицательными результатами бактериологического исследования мокроты на рентгенограммах могут быть выявлены изменения, трактуемые специалистами как признаки ухудшения. Так, в одном из исследований врачи наблюдали 112 больных в течение четырех лет после наступления у них бактериологического выздоровления. При этом у 35 (31%) больных изменения на рентгенограммах были расценены как свидетельства клинического ухудшения. У 12 (11%) больных отмечено увеличение размеров старых каверн или даже появление новых. Таким образом, оценка результатов лечения по динамике рентгенологических данных может приводить к серьезным ошибкам [*5*].

Резюме

Бактериоскопия мазков мокроты является недорогим и надежным методом оценки эффективности химиотерапии у больных бациллярными формами туберкулеза легких. Рентгенологические и клинические методы оценки недостаточно достоверны при оценке динамики процесса. Бактериоскопия мазков мокроты также являются ценным ориентиром при оценке динамики процесса и его прогноза. Проведение этих исследований на 2-м, на 5-м месяцах и в конце курса химиотерапии дает хорошее представление о динамике заболевания и эффективности химиотерапии, проводимой по полноценной программе. Последующие контрольные исследования мазков дают достоверную информацию о динамике процесса и указывают на качество выполнения программного лечения. Однако у отдельных больных результаты бактериологических исследований мокроты будут полезны только в том случае, если при неудаче первой попытки химиотерапии будут назначены другие курсы лечения по эффективным схемам.

Литература

1. Devadatta S et al. Comparative value of sputum smear examination and culture examination in assessing the progress of tuberculosis patients receiving chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:573–587.
2. Al-Moamary MS et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726–731.

3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2002.313).
4. Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
5. Fox W. The chemotherapy of tuberculosis in developing countries. In: Heaf F, Rugbsy NL, eds. *Recent advances in respiratory tuberculosis.* London, Churchill, 1968:127–159.

58. Насколько эффективно лечение туберкулеза и что необходимо в будущем?[1]

Т. Санта (T. Santa)[2]

Появление эффективных противотуберкулезных препаратов произвело революцию в лечении туберкулеза. Ушла в прошлое эра, когда постельный режим, усиленное питание и свежий воздух в санаторных условиях были лучшими из существующих методов лечения больных туберкулезом до появления химиотерапии. В настоящее время больных туберкулезом можно лечить в домашних условиях без отрыва от нормальной жизни и работы (см. главу 36 «Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе?»). Стойкое излечение и отсутствие рецидивов достигается в 90–95% случаев благодаря современным схемам химиотерапии, проводимой не только в контролируемых клинических исследованиях, но и в рамках программ.

Регулярный и полностью завершенный курс химиотерапии у впервые выявленных и ранее не леченных больных может обеспечить следующие результаты:

- Стандартная химиотерапия в течение 18 мес с первоначальным назначением трех препаратов в первые 2 мес (без рифампицина) позволяет добиться излечения в 96% случаев при частоте рецидивов не более 3%. Однако широкое применение подобной схемы представляется невозможным (см. главу 30 «Какова оптимальная продолжительность химиотерапии?»).
- Краткосрочная химиотерапия продолжительностью 6–8 мес с использованием рифампицина хотя бы в ее первой фазе позволяет добиться излечения в 97–99% случаев при частоте рецидивов менее 6% (см. главу 30 «Какова оптимальная продолжительность химиотерапии?»).
- Развившиеся рецидивы туберкулеза удается излечить в 80–90% случаев при назначении больным в течение 8–9 мес пяти противотуберкулезных препаратов, включая рифампицин в интенсивной фазе лечения и трех препаратов в фазе продолжения лечения. Более 80% всех случаев рецидива вызваны микобактериями туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью [*1*].
- Результаты повторных курсов химиотерапии у больных, не полностью завершивших первоначальный курс лечения, зависят от препаратов, их до-

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Заместитель директора Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

зировок и продолжительности приема на предыдущем этапе лечения. Именно эти факторы определяют развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза [*2*]. Правильно проводимые программы лечения позволяют излечить 70–80% таких больных [*3*].

- Больные с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты, не прошедшие краткосрочный курс химиотерапии под наблюдением или повторный курс химиотерапии, имеют мало шансов на излечение при использовании только препаратов первого ряда. Причиной этого обычно бывает развитие лекарственной устойчивости возбудителей к нескольким противотуберкулезным препаратам. Химиотерапия препаратами резервного ряда в течение 18–24 мес позволяет добиться выздоровления без рецидивов не более чем у $^{2}/_{3}$ таких больных (см. главу 50 «Какие имеются резервные схемы химиотерапии и каково их место в программах борьбы с туберкулезом?»).

Таким образом, эффективность современных схем химиотерапии высока: вероятность излечения больных, строго выполняющих программу лечения, превышает 98% уже после первого курса химиотерапии. Большинство пациентов с рецидивами процесса или недостаточно эффективными результатами первого курса могут быть излечены при повторном курсе химиотерапии. Следовательно, имеется незначительная возможность повысить результаты лечения с помощью новых противотуберкулезных препаратов. Новые противотуберкулезные препараты могут способствовать борьбе с туберкулезом, сокращая продолжительность лечения или частоту приема лекарственных средств.

Недостаточная эффективность противотуберкулезной химиотерапии, нередко отмечаемая на практике, чаще всего обусловлена нарушениями режима проведения правильно назначенного лечения (см. главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?» и главу 37 «Как часто пациенты прекращают химиотерапию преждевременно?»). Неэффективность химиотерапии при плохо организованных программах превышает 30%. Чаще всего отмечается нерегулярность приема препаратов, особенно если он непосредственно не контролируется, имеют место перебои в обеспечении лекарственными средствами, они не бесплатны и не общедоступны. Летальные исходы в процессе химиотерапии (по разным причинам) могут быть высокими, особенно в связи с ВИЧ-инфекцией или при поздней диагностике.

Возможности дальнейшего улучшения технических аспектов программ борьбы с туберкулезом достаточно велики (см. главу 55 «Что такое DOTS?»). Однако новые препараты могут существенно облегчить осуществление программ. Удлинение периодов между приемом противотуберкулезных препаратов при прерывистых схемах позволит сократить число посещений больных и облегчит контроль за регулярностью лечения (см. главу 27 «Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?»). Однако для этого необходимы два или три эффективных препарата, таких же действенных, с достаточно продолжительным временем полувыведения из организма. Более эффективные противотуберкулезные препараты, дополнитель-

но к изониазиду и рифампицину, позволят сократить начальную интенсивную фазу лечения, преодолеть лекарственную устойчивость и снизить риск летального исхода в первые недели проведения химиотерапии.

Принципиальная проблема, сохраняющая свое значение и в настоящее время, заключается в воздействии на персистирующие микобактерии, находящиеся в дремлющем состоянии. Имеющиеся противотуберкулезные препараты весьма слабо или совсем не воздействуют на подобные формы возбудителя (см. главу 21 «Как действует противотуберкулезная терапия?»). Цель второй фазы химиотерапии состоит в ликвидации медленно или изредка репродуцирующихся форм микобактерий. Это весьма напоминает действие профилактической химиотерапии, проводимой у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, но не страдающих этим заболеванием. Лекарственные средства, способные повлиять на туберкулезные микобактерии в латентном состоянии, или препараты, стимулирующие иммунные процессы разрушения таких микобактерий, могут сократить продолжительность химиотерапии. Более короткие сроки лечения туберкулеза могут повысить его эффективность, снизить число неудач, уменьшить объем работы и стоимость лечения.

Таковы некоторые из направлений предстоящих исследований. Однако уже существующие технологии и хорошо организованные программы позволяют излечить большинство больных туберкулезом и ликвидировать большинство источников инфекции в течение нескольких дней или недель лечения. Если значительная часть источников инфекции будет своевременно выявляться и излечиваться, то следует ожидать быстрого снижения распространенности туберкулеза, а также смертности от этого заболевания.

Литература

1. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smearpositive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
2. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
3. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

59. Препятствует ли первичная лекарственная устойчивость борьбе с туберкулезом?[1]

М. Эспинал (M. Espinal)[2],
Т. Фриден (T. Frieden)[3]

В начальный период применения химиотерапии зачастую использовались неоптимальные схемы лечения; прием препаратов нередко был нерегулярным, эффективность терапии часто была низкой. В результате этого увеличивалось количество больных с хроническими формами туберкулеза легких, выделяющих устойчивые к лекарственным средствам штаммы возбудителя. Высказывались опасения, что эти больные все чаще будут служить источниками инфекции для окружающих, распространяя туберкулез с первичной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (см. главу 43 «В чем состоит различие между типами лекарственной устойчивости?»). В результате первичная лекарственная устойчивость при туберкулезе может стать такой же злободневной клинической и эпидемиологической проблемой, как и устойчивость к пенициллину при некоторых стафилококковых инфекциях. Появились сообщения о том, что среди больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза частота лекарственной устойчивости достигла 50% и более. Эти сообщения относились преимущественно к развивающимся странам, на которые действительно приходилась большая часть неудовлетворительных результатов химиотерапии. Однако проблему здесь представляла не первичная, а приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость.

Сравнительный анализ результатов различных клинических наблюдений и испытаний представлялся практически невозможным в основном по причине значительных различий в использованных лабораторных методах, в критериях определения лекарственной устойчивости и в способах отбора больных для исследуемых групп.

Глобальный проект ВОЗ/IUATLD по надзору за лекарственной устойчивостью при туберкулезе позволил преодолеть эти методологические трудности. Эпидемиологические исследования проводились с 1994 по 1999 г. в 72 странах и территориях. Применялись строго унифицированные методы, включая репрезентативные популяционные выборки, точную дифференциацию впервые

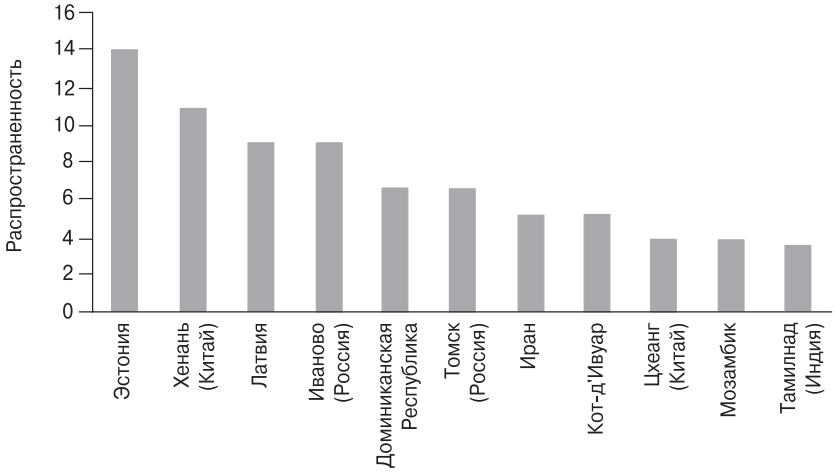
[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела инфекционных болезней Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

[3] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

Рис. 20

Страны/территории с наиболее высокой распространенностью мультирезистентного туберкулеза. Глобальный проект ВОЗ/ IUATLD по контролю устойчивости к противотуберкулезным препаратам[a]



[a] Источник: пункт *1* в списке литературы.

заболевших и уже ранее лечившихся больных туберкулезом, стандартные лабораторные методы, а также международную профессиональную программу тестирования [*1*]. Четкие тенденции были отмечены в 28 странах/территориях.

Относительно высокая распространенность множественной лекарственной устойчивости была отмечена в 11 из 65 стран/территорий, где выполнялись эти исследования (рис. 20). В остальных районах данная проблема не представлялась существенной. Следовательно, множественная лекарственная устойчивость при туберкулезе не является универсальной. Высокая распространенность устойчивости к стрептомицину документирована во многих странах, но значение этого факта весьма ограничено, так как применение стрептомицина при лечении больных с впервые выявленным туберкулезом было запрещено в большинстве стран [*2*]. Столь же четко документирована высокая распространенность устойчивости к изониазиду, но не к рифампицину или этамбутолу.

В табл. 59 представлены данные о распределении лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом.

Заслуживают внимания результаты повторных (два и более) сопоставимых обзоров по динамике частоты первичной лекарственной устойчивости. Эти исследования, проводившиеся в 28 странах/территориях в период 1994–1999 гг., не выявили признаков нарастания этого показателя. В большинстве районов частота первичной лекарственной устойчивости оставалась на относительно стабильном уровне.

Таблица 59

Устойчивость к одному или нескольким препаратам среди впервые выявленных и ранее не леченных больных. Данные по 58 странам/территориям, полученные в период 1996–1999 гг.[а]

Штаммы	Медиана	Минимум; максимум
Общее число изученных штаммов	474	41; 12 063
Всего устойчивых штаммов	10,7%	1,7; 36,9
устойчивость к одному из препаратов	7,0%	1,3; 17,9
устойчивость к изониазиду	3,0%	0; 7,9
устойчивость к рифампицину	0,2%	0; 2,0
устойчивость к стрептомицину	2,5%	0; 14,5
устойчивость к этамбутолу	0,5%	0; 3,0
устойчивость к двум препаратам	2,5%	0; 11,9
устойчивость к трем препаратам	0,6%	0; 7,3
устойчивость к четырем препаратам	0,1%	0; 8,5
множественная устойчивость[б]	1,0%	0; 14,1

[а] Источник: пункт *3* в списке литературы.
[б] Устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину.

Систематический надзор и математическое моделирование позволяют полагать, что частота лекарственной устойчивости, и особенно множественной, у впервые выявленных больных будет и в дальнейшем оставаться на низком уровне в большинстве регионов мира [*4*]. Подобный прогноз основан на том предположении, что штаммы микобактерий туберкулеза, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, отличаются сниженной генетической стойкостью по сравнению с лекарственно чувствительными штаммами, т. е. устойчивые к препаратам штаммы микобактерий в меньшей степени способны заражать окружающих либо же вызывают менее тяжелые и опасные в эпидемиологическом отношении формы заболевания. Относительная стойкость, измеряемая методами молекулярной генетики (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов в пучках), выявила существенные различия между устойчивыми и чувствительными штаммами

микобактерий. Установлено, что штаммы с множественной лекарственной устойчивостью при относительно сниженной стойкости в среднем менее способны к персистированию в самоподдерживающихся трансмиссионных циклах. Новые случаи туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возникают как побочный эффект недостаточного лечения больных с сохраненной лекарственной чувствительностью или с лекарственной устойчивостью к одному лекарственному препарату.

Неэффективное лечение больных может приводить к нарастанию частоты множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом, как это имеет место в Эстонии, Латвии, частично и в Российской Федерации. Основным спасительным средством в подобных ситуациях является обеспечение полноценного лечения больных с лекарственно чувствительными или формами туберкулеза с лекарственной устойчивостью к одному лекарственному препарату. Лекарственные препараты резервного ряда будут необходимыми для индивидуализированного лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью. Однако предотвращение эпидемии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя будет зависеть от факторов, определяющих распространение инфекции. К их числу относятся, прежде всего, относительная стойкость специфических штаммов возбудителя, особенности человеческой популяции и условий проживания (например, скученность). Описаны случаи быстрого и интенсивного распространения мультирезистентного туберкулеза, вызванного стойким штаммом микобактерий, среди больных СПИДом с тяжелой иммунодепрессией. Эти больные были госпитализированы в условиях недостаточного инфекционного контроля [*5*]. Таким образом, вполне вероятно значительное распространение штаммов микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди плохо питающихся заключенных в переполненных тюрьмах [*6*]. В подобных ситуациях особенно необходимы препараты резервного ряда, позволяющие сдерживать эпидемию мультирезистентного туберкулеза. В противоположность этому имеется крайне мало предпосылок для развития эпидемии мультирезистентного туберкулеза в обществе, особенно при отсутствии значительной прослойки населения со снижением иммунитета.

В настоящее время получены вполне убедительные доказательства того, что прогноз при стандартной химиотерапии больных туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью к одному из противотуберкулезных препаратов (за исключением рифампицина) почти столь же благоприятный, как и у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя [*7*]. Только очень высокий уровень первичной лекарственной устойчивости среди всей популяции способен снизить общие показатели эффективности стандартной двухфазной химиотерапии туберкулеза при ежедневном назначении в первой фазе четырех противотуберкулезных препаратов. Таким образом, нет оснований полагать, что первичная лекарственная устойчивость приобретает более значительную опасность для общества, чем существующая в настоящее время опасность экспозиции к источнику распространения лекарственно-чувствительных форм микобактерий.

Литература

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2, Prevalence and trends.* Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
2. Rabarijaona L et al. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:42–46.
3. Espinal MA et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:1294–1303.
4. Dye C, Espinal MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 2001, 268:45–52.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Kimerling ME et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:451–453.
7. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 2537–2545.

60. Что является ключевыми факторами излечения?

К. Томен (K. Toman)

Почему частота излечения больных туберкулезом во многих регионах все еще остается невысокой, несмотря на чрезвычайно высокие возможности современной химиотерапии?

Некоторые врачи считают, что высокие показатели излечения больных могут быть достигнуты только в отдельных исключительно мощных лечебных центрах. Полагают также, что успех лечения будет оставаться низким до тех пор, пока не появятся новые, более эффективные противотуберкулезные препараты. Подобный подход к проблеме является, скорее всего, поверхностным. Уже в течение более 25 лет в распоряжении врачей имеются препараты, с помощью которых можно применять недорогие, нетоксичные и вполне доступные схемы лечения, способные обеспечить высокий эффект в 100% случаев. Поэтому ключом к успеху является не внедрение новых, улучшенных препаратов или схем лечения, а что-то другое (см. главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?»).

Важным техническим требованием, обеспечивающим эффективность химиотерапии, является выбор адекватной схемы лечения, т. е. такой, эффективность которой была проверена в условиях контролируемого исследования. Такая схема должна предусматривать получение больным не менее двух препаратов, к которым возбудители полностью сохранили чувствительность. Больные должны принимать выбранные препараты в тех же дозировках, по тем же схемам (непрерывно или прерывистым методом) и в течение такого же периода, как это делалось при контролируемых испытаниях. Нарушение этого правила и использование других схем, препаратов и доз, не обоснованное научными данными, следует рассматривать как непростительную ошибку, которая может привести к непоправимым негативным последствиям.

Другое техническое требование, которое является почти аксиомой, – это строжайшая регулярность приема лекарств. Со времени появления химиотерапии туберкулеза произошло множество изменений. Использовались различные сочетания и дозировки противотуберкулезных препаратов, менялись схемы их приема и продолжительность лечения, однако требование к регулярности лечения оставалось. Ни одна новая схема и ни один новый препарат не позволяют отказаться от этого принципа. Любой перерыв в регулярности приема лекарств увеличивает риск неудачи лечения. Следует твердо запомнить, что основной

причиной неэффективности лечения больных туберкулезом является не лекарственная устойчивость возбудителей, а нерегулярный прием препаратов.

Следует отметить иллюзорность ожиданий, что новые лекарственные средства позволят решить все основные проблемы химиотерапии, если только не будет найдена схема лечения, позволяющая вылечить больного с помощью одной инъекции или в течение всего лишь нескольких дней. Успешность химиотерапии определяется методическими факторами не в меньшей степени, чем техническими.

Даже наиболее эффективные современные схемы химиотерапии независимо от используемых сочетаний препаратов или продолжительности их приема могут не обеспечить выздоровление больного, если прием лекарств будет осуществляться нерегулярно. Таким образом, на сегодняшний день причиной неудач является не дефицит знаний об адекватной химиотерапии, а несоответствующий прием препаратов [*1*]. Именно этот фактор является стержнем проблемы (см. главу 39 «Почему химиотерапия бывает неэффективной и что можно предпринять, чтобы избежать неудовлетворительных результатов лечения?»). Это одна из проблем, которая может быть решена не техническими или медицинскими средствами, а с помощью организационных методов. Обеспечение регулярного приема препаратов в организационном плане является основным фактором; следует четко установить, что борьба с туберкулезом является главным образом организационной проблемой. Почти все попытки убеждения больных, в частности интенсивное санитарное просвещение (например, тщательный инструктаж о важности регулярного приема препаратов и о неблагоприятном прогнозе в случаях нерегулярного их приема) были недостаточными для полной мотивации больных принимать лекарства в соответствии с назначениями врача (см. главу 37 «Как часто пациенты прекращают химиотерапию преждевременно?»). Словесная мотивация больных редко бывает эффективной, если только не проводится в рамках адекватной организации всего процесса химиотерапии в соответствии с современными требованиями и принципами.

Методические требования

Медицинские учреждения, где проводится лечение больных, должны быть легкодоступными для населения. Больные, которые чувствуют себя очень плохо, могут быть согласны проделать большой путь, чтобы получить консультацию известного врача. Однако они едва ли будут многократно повторять это путешествие и не останутся для лечения надолго вдали от дома. Поэтому медицинские учреждения, где больные туберкулезом будут получать химиотерапию, должны и находиться поблизости от их места жительства, и быть бесплатными [*2, 3*].

Медицинские учреждения должны пользоваться доверием у местного населения. Персонал медицинских учреждений должен иметь хорошие навыки общения с местными жителями на их родном языке и хорошо понимать их жалобы и потребности. Больные должны получать реальную помощь в решении своих проблем. Медицинским службам следует проводить работу в соответствии с ме-

стными традициями, обычаями и убеждениями; при этом они должны быть эффективными. Короче говоря, они должны пользоваться доверием местного населения (см. главу 61 «Как влияет прекращение лечения (перерыв химиотерапии) на его эффективность?»).

Лекарственные средства всегда должны иметься в достаточном количестве. Когда больные вынуждены уходить из учреждения, не получив лекарства, потому что их нет на складе, ни о какой регулярности приема препаратов не может быть и речи.

Химиотерапия должна проводиться под непосредственным наблюдением. Это значит, что каждая доза препарата должна быть принята под непосредственным наблюдением опытного и ответственного человека. Соблюдение этого требования имеет особо важное значение, если в схему химиотерапии включен рифампицин, а также на протяжении интенсивной фазы лечения, когда бактериальная нагрузка наиболее высока. Однако не всегда имеется возможность организовать такой надзор за каждым больным. Во многих случаях бывает необходимо решать проблему с каждым больным индивидуально. Иногда функцию контроля приходится передавать другому медицинскому учреждению, например больнице или медицинскому пункту, находящемуся поблизости от места жительства больного.

В заключение необходимо подчеркнуть, что лечение должно быть организовано так, чтобы быть максимально удобным для больного, а не для медицинского учреждения.

Таким образом, в настоящее время ключевым моментом в излечении туберкулеза является организационное обеспечение химиотерапии. Даже при использовании самых современных препаратов эффективность лечения будет низкой, если медицинское учреждение не сможет добиться сотрудничества с больным. Кроме того, даже при использовании не самых лучших препаратов можно добиться хорошего эффекта, если правильно организовать процесс лечения.

Литература

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1972, 47:51–71.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Eighth report.* Geneva, World Health Organization, 1964 (WHO Technical Report Series, No. 290).
3. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report.* Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).

61. Как влияет прекращение лечения (перерыв химиотерапии) на его эффективность?[1]

Н. Бок (N. Bock)[2]

Наиболее частая причина *неэффективности химиотерапии* у выявленных больных туберкулезом состоит в незавершенности, или в отказе больного от продолжения лечения. Главная причина *неэффективности программы* борьбы с туберкулезом также заключается в низкой частоте завершения химиотерапии, так как такие недолечившиеся больные продолжают оставаться источниками инфекции и нередко распространяют среди окружающих микобактерии с приобретенной лекарственной устойчивостью. Существенное снижение заболеваемости туберкулезом может быть достигнуто при успешном лечении не менее 70–85% больных [*1*]. Между тем системный когортный анализ часто показывает, что менее половины начавших лечение больных действительно завершают его в полном объеме.

Схемы химиотерапии, позволяющие излечить почти каждого больного туберкулезом, стали доступными уже более 40 лет тому назад. Тем не менее значительная часть впервые выявленных пациентов так и не излечивается от этого заболевания. В 1964 г. были опубликованы результаты программы лечения больных туберкулезом в южной части Индии. Схема лечения, предусматривавшая назначение изониазида и ПАСК в течение 12 мес, была назначена 123 больным. Абациллирование мокроты было достигнуто всего у 64% этих больных, хотя использованная схема лечения могла обеспечить подобный эффект в 90% случаев [*2*]. Низкие результаты лечения были связаны с неспособностью службы здравоохранения привлечь больных к продолжению химиотерапии. До истечения 12-месячного курса химиотерапии 27% больных отказались от лечения, 10% больных умерли или переехали, и менее половины из числа оставшихся пациентов приняли не менее 80% назначенных им противотуберкулезных препаратов.

Эффективность схемы химиотерапии комбинацией трех противотуберкулезных препаратов (стрептомицин плюс тиоацетазон плюс изониазид) была изучена в Кении. Сравнивались результаты лечения двух групп больных, одна из которых проходила химиотерапию в условиях строго контролируемого клинического наблюдения, а вторая – рутинно получала противотуберкулез-

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Специалист по здравоохранению Секции исследования и оценки Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

ные препараты в учреждениях медико-санитарной помощи [*2*]. Спустя 12 месяцев лечения абациллирование мокроты было достигнуто у 96% больных первой группы и только у 76% второй. Точно так же полностью завершили весь годичный курс фазы продолжения лечения 91% больных первой группы и только 51% второй.

Преждевременное прекращение химиотерапии является главной проблемой почти во всех районах. Например, в г. Нью-Йорке только 11% больных, начавших стационарное лечение по поводу туберкулеза, полностью завершили его [*4*]. Эти данные относились к 1988 году, когда еще не была принята усовершенствованная программа борьбы с туберкулезом. Именно частота незавершенности химиотерапии была признана основным фактором резкого нарастания туберкулеза в г. Нью-Йорке и лекарственной устойчивости в США в конце 1980-х и начале 1990-х годов [*4–6*]. Выделяют целый ряд факторов со стороны пациентов, побуждающих их прекращать назначенное лечение. К их числу относятся: неадекватное понимание важности схемы лечения [*7*], страх подвергнуться дискриминации из-за стигмы, ассоциирующейся с туберкулезом [*8*], финансовые трудности и необходимость поездок в далеко расположенные медицинские учреждения [*9*]. Факторами подобного же порядка со стороны системы медико-санитарной помощи являются: нерегулярное обеспечение противотуберкулезными препаратами, неудобные для больных часы работы клиник, недостаточные просвещение больных, поддержка со стороны персонала и его мотивация [*10*].

После одного или двух месяцев эффективной химиотерапии исчезают симптомы заболевания и пациент начинает чувствовать себя выздоровевшим. С этого времени продолжение лечения представляется ему бессмысленным, тем более что прием препаратов и вызываемые ими незначительные побочные реакции могут доставлять ему более выраженный дискомфорт, чем само заболевание. Больному кажется вполне естественным радоваться кажущемуся выздоровлению и прекратить химиотерапию.

Неоправданное прекращение приема препаратов имеет место и при ряде других заболеваний, требующих продолжительной химиотерапии. К их числу относятся: сердечно-сосудистые болезни, ревматизм, лепра, эпилепсия, диабет, а также малярия в плане профилактики. Такое же положение отмечается и при самоназначении пероральных контрацептивов.

Термин «прекращение» (невыполнение) означает безуспешность или неудачу в выполнении чего-либо, требуемого по долгу или по закону. Если подобное невыполнение способно нанести вред индивидууму или обществу, то должны быть предприняты соответствующие предупредительные меры или коррективы. В случае больных туберкулезом преждевременное прекращение химиотерапии или ее нерегулярный характер обычно приводят к серьезным последствиям как для самого пациента, так и для общества в целом. Поэтому принятие соответствующих мер предосторожности представляется вполне оправданным морально, если не юридически, долгом служб медико-санитарной помощи. Прекращение или самовольное ограничение продолжительности противотуберкулезной химиотерапии представляет собой вполне обычный об-

разец человеческого поведения. Поэтому подобные предосторожности должны быть обязательным компонентом всей стратегии лечения больных туберкулезом, т. е. встроенным элементом организации противотуберкулезной химиотерапии. Предупреждение и контроль невыполнения являются интегральным компонентом лечения, и, следовательно, их осуществление становится принципиальной и безусловной обязанностью медицинского работника или лица, ответственного за проведение химиотерапии. Стратегия DOTS сместила окончательную ответственность с пациента на систему здравоохранения. Следовательно, при неэффективности химиотерапии из-за невыполнения ее схемы было бы неправомочным взваливать всю вину только на самого пациента.

До тех пор пока служба организации химиотерапии не воспримет этого положения и связанной с ним ответственности, все и даже самые эффективные схемы химиотерапии будут не в состоянии обеспечить высокий уровень терапевтических и эпидемиологических достижений, на который они способны.

Идентификация причин невыполнения является делом более легким, чем их устранение. Многие специалисты в области медицины убеждены, что санитарное просвещение больных и всего населения – это все, что необходимо для достижения согласованности в выполнении медицинских предписаний. К сожалению, опыт показал, что все подобные усилия или даже детальные инструкции, даваемые лечащим врачом, обычно бывают недостаточной мотивацией для пациента строго выполнять назначенный режим лечения.

Существуют более важные факторы мотивации пациента на соответствующее поведение, чем информация и инструкции. Это отношения между людьми и необходимость понимания немедицинских проблем, возникающих у пациента. К числу последних относятся его образ жизни и условия работы, религиозные убеждения, надежды и страхи, а также отношение к официальной и традиционной медицине. Чтобы убедить больного, необходимо говорить с ним на понятном ему языке, преодолеть существующие социальные и интеллектуальные барьеры, а также попытаться изменить его отношение и привычки. Положительными мотивирующими факторами являются высокий профессионализм, сочувствие больному, строгие моральные принципы и духовная близость медицинских работников и обслуживаемого населения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что мотивация — это проблема человеческих взаимоотношений, которые могут быть различными у разных больных и в разных сообществах. Вот почему нельзя здесь дать универсальный рецепт, пригодный для всех ситуаций. Больной будет чувствовать себя некомфортно, если медицинские работники не смогут установить с ним тесный контакт; чрезмерно покровительственный тон или пренебрежение интересами и заботами больного только отдалят от него врача и в итоге приведут к его отказу от лечения.

Единственное средство убедиться в строгом выполнении назначенной схемы лечения – это непосредственное наблюдение за приемом препаратов (см. главу 38 «Каковы преимущества непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии?»). Эффективные программы непосредственного наблюдения необходимы и должны охватывать каждого пациента, а человеческие вза-

имоотношения между пациентом и лицом, контролирующим проведение химиотерапии, сводят к минимуму риск невыполнения назначений и прекращения лечения.

В 725 275 бациллярных по данным бактериоскопии случаях туберкулеза, сообщенных в ВОЗ в 1998 г., лечение которых проводилось по стандартизованной краткосрочной схеме в рамках программы DOTS, частота прекращения лечения не превышала 6% [*11*]. Если же учитывать всех пациентов, у которых невыполнение было расценено не как отказ, то частота безуспешности химиотерапии при стратегии DOTS была в несколько раз ниже, чем при проведении химиотерапии по иным программам (11 и 58% соответственно). Таким образом, стратегия DOTS при ее успешном выполнении может быть направлена на решение проблем медико-санитарной помощи, связанных с факторами прекращения лечения.

Литература

1. Styblo K. How should a tuberculosis control program be evaluated? [Unpublished talk at the World Congress on Tuberculosis, Bethesda, MD, 17 November 1992, cited by Hadler JL. Control of tuberculosis. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: current concepts and treatment*, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 2001.]
2. Frimodt-Moller J, Acharyalu GS, Pillai KK. A controlled trial of the effect of domiciliary tuberculosis chemotherapy programme in a rural community in South India. *Indian Journal of Medical Research*, 1981, 73:S1–S80.
3. Kent PW et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of results achieved in controlled clinical trials with those achieved in routine services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.
4. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
5. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
6. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41:51–57.
7. Barnhoorn F, Adriaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Social Science and Medicine*, 1992, 34: 291–306.
8. Liefooghe R et al. Perception and social consequences of tuberculosis: a focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Social Science and Medicine*, 1995, 41: 1685–1692.
9. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.
10. Rouillon A. Problems raised by the organization of an efficient ambulatory treatment for tuberculosis patients. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47: 68–93.
11. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

62. Какое значение имеет последующее наблюдение и какова частота рецидивов после завершения химиотерапии?[1]

Т. Санта (T. Santha)[2]

Рецидив определяют как состояние, когда у «больного, ранее лечившегося по поводу туберкулеза и признанного излеченным или полностью завершившим курс химиотерапии, вновь ставится диагноз туберкулеза, сопровождающегося бактериовыделением (по методу бактериоскопии или посева)» [*1*].

До внедрения в медицинскую практику химиотерапии случаи полного выздоровления больных туберкулезом легких наблюдались сравнительно редко. Патоморфологи и клиницисты смирились с мыслью о том, что добиться полного выздоровления (в точном смысле этого слова) у больного туберкулезом было практически невозможно — удавалось только остановить прогрессирование болезни, стабилизировать состояние больного и перевести заболевание в неактивную форму. Так как при этом туберкулезные бактерии почти всегда сохранялись в остаточных очагах поражения, рецидивы туберкулеза могли возникнуть практически в любое время, даже спустя многие годы после окончания терапии. И действительно, рецидивы болезни отмечались достаточно часто, вследствие чего было традицией устанавливать пожизненное наблюдение за больными, завершившими курс противотуберкулезного лечения. Этих больных регистрировали в специальных журналах и периодически проверяли состояние их здоровья с интервалами в несколько месяцев, но не реже одного раза в год. Однако такая практика была очень трудоемкой для медицинских учреждений и требовала больших усилий со стороны персонала и существенных материальных затрат. Явные успехи химиотерапии поставили под сомнение необходимость неопределенно долгого наблюдения за больными и потребовали пересмотра такой тактики ведения пациентов, завершивших полный курс лечения. Для этого необходимо было ответить на два важных вопроса:

- Какова частота рецидивов туберкулеза?
- Каким образом диагностировать наступление рецидива?

Результатами продолжительных исследований и аналитических работ было установлено, что на долю рецидивов приходится около 15–20% ежегодно регистрируемых новых случаев туберкулеза, сопровождающегося бактериовыделением [*2–4*]. Проводились контролируемые клинические исследования, при ко-

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Заместитель директора Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

торых наблюдение за больными продолжалось в течение 2 лет и более после завершения терапии. Результаты этих работ установили, что рецидивы возникают у 3–7% пациентов после завершения стандартизованной краткосрочной химиотерапии. Эти показатели были одинаковыми как после 6-месячной химиотерапии с постоянным приемом рифампицина, так и после 8 мес лечения с назначением рифампицина только в первой интенсивной фазе лечения. Важное значение имел тот факт, что около 80% всех случаев рецидива возникало в первые 6 мес после завершения курса химиотерапии [*5*]. Кроме того, у 80% таких больных выделялись микобактерии, сохранившие чувствительность к назначавшимся ранее противотуберкулезным препаратам [*6*]. Поэтому выбор схемы повторной терапии не представлял проблемы.

Было установлено, что индивидуальный риск развития рецидива у больных с бактериологически подтвержденным диагнозом туберкулеза в анамнезе существенно варьируется в зависимости от следующих трех обстоятельств:

– получал ли больной химиотерапию (если химиотерапия ранее не проводилась, то данный случай следует трактовать как возобновление туберкулеза, а не как рецидив);
– была ли ранее назначенная схема химиотерапии соответствующей и проводилась ли она регулярно;
– какой период прошел с момента наступления бактериологического выздоровления (методы бактериоскопии, посева).

Максимальный показатель рецидивов отмечается у больных, которые никогда ранее не получали химиотерапию (около 5% в год), а также у пациентов, курс лечения которых был несоответствующим (около 2% в год) [*7*]. Однако эти показатели изменялись со временем — в обеих указанных группах больных степень риска развития рецидивов через 3–5 лет снижалась до 1% [*7*].

Однако наиболее важным результатом были данные о значительном влиянии адекватной химиотерапии на частоту рецидивов туберкулеза. После полноценных курсов лечения этот показатель снижался до нескольких случаев на 1 млн в год [*8–9*]. Хотя такая степень риска была значительно выше, чем соответствующий показатель у лиц, никогда ранее не болевших туберкулезом, она не требовала установления за больными пожизненного наблюдения. Более того, даже в условиях активного мониторинга большинство случаев рецидива были диагностированы не при контрольных последующих обследованиях больных, а при их обращении по поводу возобновившихся жалоб. Было проведено специальное исследование, продолжавшееся 12 лет, в процессе которого у каждого больного, перенесшего туберкулез, проводили бактериологическое исследование мокроты через каждые 6 мес и рентгенологическое исследование органов грудной клетки 1 раз в год. Тем не менее при регулярно проводившихся обследованиях было диагностировано менее половины всех случаев рецидивов, несмотря на строгий контроль.

Риск рецидивов у больных, получивших полноценный курс противотуберкулезной химиотерапии, настолько мал, что не оправдывает длительного последующего наблюдения за ними [*10*]. Таким образом, проведение его совсем не обязательно. Подобное заключение подтверждено Центрами борьбы с бо-

лезнями Службы общественного здравоохранения США [*11*], а также исследователями, наблюдавшими пациентов в Шотландии [*12*]. Было установлено: «больные туберкулезом, завершившие адекватный курс химиотерапии, должны рассматриваться как излеченные. Нет необходимости вызывать их для рутинных периодических рентгенологических исследований на протяжении всей жизни. В действительности подобная тактика отвлекает клинический персонал и ресурсы от критически важных задач по оказанию помощи тем, кто в ней по-настоящему нуждается» [*11*].

Однако бывшим пациентам необходимо настоятельно посоветовать немедленно обратиться к врачу при появлении первых же симптомов, подозрительных на туберкулез [*10*]. Врачи общей практики и специалисты, к которым могут обратиться люди, ранее перенесшие туберкулез, должны быть хорошо информированы о возможности развития рецидивов. Незамедлительное обследование дыхательной системы у таких пациентов становится необходимым при появлении респираторной симптоматики (например, длительного кашля). Следует также четко представлять, что упорный кашель у таких больных чаще всего может быть отражением необратимых морфологических изменений в легких, а не проявлением активного туберкулеза, сопровождающегося бактериовыделением [*13*].

Литература

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 5:213–215.
2. Chan-Yeung M et al. Reactivation of inactive tuberculosis in Northern Canada. *American Review of Respiratory Disease*, 1971, 104:861–865.
3. Steinbruck P et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
4. Nakielna EM, Cragg R, Grzybowski S. Lifelong follow-up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 112:765–772.
5. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471–475.
6. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001,5:40–45.
7. Grzybowski S et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1966, 93:352–361.
8. Stead WW, Jurgens GH. Productivity of prolonged follow-up after chemotherapy for tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:314-320.
9. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.

10. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report*. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
11. Recommendations for health department supervision of tuberculosis patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1974, 23:75–76.
12. Pearce SJ, Horne NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? *Lancet*, 1974, 2:641–643.
13. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smearpositive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.

63. Почему необходима система учета и отчетности и какая система рекомендована?

Д. Махер (D. Maher)[1],
М. Равильоне (M. Raviglione)[2]

Система учета (регистрация больных) и отчетности применяется для систематической оценки процесса заболевания и результатов лечения, а также функционирования программы в целом. Эта система должна также помогать в идентификации проблем, которые следует решать [*1, 2*]. Фундаментальным принципом эффективной программы борьбы с туберкулезом является ее ответственность за мониторинг и отчетность о результатах лечения каждого больного, начавшего принимать химиотерапию. Не допускаются никакие исключения типа – «не установлено». Специализированные учреждения и отдельные врачи прекрасно знают, что значительное большинство больных, приступивших к лечению, выздоравливают, но при системном анализе выясняется, что лишь меньшинство пациентов – нередко всего лишь незначительное меньшинство – действительно завершают лечение в полном объеме [*3*].

Какова рекомендуемая система учета?

Рекомендуемая система учета предусматривает составление и ведение следующих документов:

- регистр лаборатории, проводящей бактериологические исследования на туберкулез, с указаниями даты и результатов исследования мазков мокроты у каждого пациента;
- лечебная карта на каждого больного с подробными сведениями о регулярности приема препаратов и результатах последующих исследований мокроты;
- регистр больных туберкулезом, в который внесены сведения о *каждом* пациенте, а также о мониторинге с индивидуальной или коллективной оценкой динамики процесса [*1, 4*]. (В некоторых странах регистрируют только пациентов, начавших лечение).

---

[1] Специалист по здравоохранению Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

[2] Координатор Стратегии борьбы с туберкулезом и проведение мероприятий Департамента «Остановить туберкулез» Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

Регистр лаборатории

Технический работник лаборатории фиксирует сведения о пациенте в регистре (журнале) лабораторных исследований, где каждому пациенту присваивается идентификационный номер. Результаты бактериологических исследований затем сообщаются в общие лечебные отделения, где пациент регистрируется для проведения терапии. Данные лабораторного журнала и рутинные клинические записи позволяют установить долю амбулаторных пациентов (посетивших лечебные учреждения по любому поводу) и долю пациентов, отобранных для последующей диагностики и мониторинга в связи с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты.

Лечебная карта больного

Лечебная карта заводится на каждого больного с установленным диагнозом туберкулеза (ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и внелегочный). В карте фиксируются основные эпидемиологические сведения о больном (пол, возраст и др.), клиническая информация (особенности пациента, категория лечения, результаты бактериологических исследований, масса тела), а также назначенная химиотерапия. В каждой карте должны быть сведения о месте проживания пациента и о наблюдающем за ним лечебном центре. Эти данные полезны в случае нарушения пациентом режима лечения. Лечебная карта помогает работникам здравоохранения учитывать назначенное лечение и следить за результатами последующих исследований мокроты. На протяжении фазы продолжения химиотерапии и в конце курса лечения больной еще раз проходит бактериоскопическое исследование мазков мокроты. Отрицательные результаты этого исследования позволяют считать пациента излеченным. В лечебной карте также фиксируются сведения о динамике массы тела пациента.

Регистр больных туберкулезом

Ответственный сотрудник службы здравоохранения, контролирующий каждый административный округ или учреждение, использует туберкулезный регистр для мониторинга процесса лечения и его результатов в отношении *всех* пациентов данного округа. Это обеспечивает быструю и непрерывную обратную связь по выполнению программы с исполнителями на местах. Внесенные в регистр сведения об адресах пациентов и лечебных центров облегчают прослеживание пациентов, прервавших химиотерапию.

Что такое когортный анализ?

Когортный анализ заключается в систематической оценке и отчете о стандартных результатах лечения. Когорта больных туберкулезом состоит из больных, зарегистрированных в течение определенного периода, обычно одного кварта-

ла в году (т. е. с 1 января до 31 марта; с 1 апреля до 30 июня; с 1 июля до 30 сентября и с 1 октября до 31 декабря). Больные с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты (источники инфекции с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты) формируют особую когорту, отделенную от когорты больных ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и больных внелегочным туберкулезом. Стандартные результаты лечения больных туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты могут квалифицироваться следующим образом: излечение, завершение химиотерапии в полном объеме, неудача лечения, смерть, перерыв химиотерапии (или прекращение), а также переезд больного. Системная оценка излечения представляется невозможной у больных туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты и у больных внелегочным туберкулезом, потому что показателями излечения являются результаты бактериоскопии мазков мокроты. Соответственно в отношении этих больных применяются следующие критерии исходов лечения: завершение химиотерапии, смерть, безуспешность лечения, его прекращение и переезд больного. Вновь выявленные и лечившиеся ранее больные формируют разные когорты.

Когортный анализ является ключевым средством оценки эффективности борьбы с туберкулезом в любом районе. Он делает возможным идентификацию проблем, благодаря чему в рамках программы могут быть предприняты действия, способствующие ее успешному выполнению. Ежеквартальные отчеты о выявлении больных быстро указывают на низкое качество диагностики, что позволяет своевременно предпринять практические меры по ее улучшению. Важное значение имеют ежеквартальные отчеты о частоте абациллирования мокроты у больных туберкулезом легких, а также квартальные и годовые показатели успешного лечения (доля излеченных больных и полностью завершивших курс химиотерапии). Эти сведения позволяют любому руководителю среднего или высшего уровня быстро ориентироваться в конкретных достижениях и проблемах, требующих действий. Примерами подобных проблем являются: низкий показатель излечения, высокий показатель безуспешности химиотерапии, более высокая, чем ожидалось, доля больных туберкулезом легких с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты или внелегочным туберкулезом, а также число вновь выявленных больных, оказавшееся ниже ожидаемого.

Система учета и отчетности нацелена на индивидуализированное наблюдение, помогает больным с неудовлетворительными результатами лечения. Она также дает быструю и обобщенную оценку организационной работы каждого учреждения, округа, региона или страны. Эта система подотчетна; присущий ей внутренний и внешний перекрестный контроль затрудняет введение ложной информации и легко выявляет ее. Примером этого может служить регистрационный номер пациента, появляющийся в лабораторном регистре и повторяющийся как в лечебной карте, так и в регистре больных туберкулезом. Эти три записи, обычно содержащиеся в разных лечебных учреждениях, делают логически невозможными включение ошибочных или ложных сведений, поскольку

лабораторный регистр и регистр больных туберкулезом могут содержать сотни и даже тысячи записей.

Какие рекомендуются отчеты и система мониторинга?

Мониторинг результатов лечения при когортном анализе проводится примерно через 3 месяца после того, как все пациенты данной когорты завершили назначенный им курс химиотерапии. Специалист противотуберкулезной службы должен проводить когортный анализ результатов лечения каждый квартал, а также в конце каждого года. Квартальные отчеты по результатам лечения пересылаются в ответственное учреждение промежуточного уровня (например, район). Специалист на этом уровне контролирует отчеты с мест в отношении их полноты, точности и последовательности, он объединяет эти районные отчеты, охватывающие сведения обо всех больных данного района, и пересылает объединенный отчет в центральный орган национальной программы борьбы с туберкулезом. В рамках национальной программы собираются результаты когортного анализа в отношении всех больных туберкулезом в стране. Всемирная организация здравоохранения собирает и публикует краткие отчеты, ежегодные сводки данных, а по некоторым регионам – ежеквартальные [*5, 6*].

Литература

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270).
3. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
4. Enarson D et al. Management of tuberculosis: a guide for low income countries, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
5. Raviglione MC et al. Assessment of worldwide tuberculosis control. *Lancet*, 1997, 350: 624–629.
6. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

64. Когда следует госпитализировать больных туберкулезом и какую опасность заражения окружающих они представляют во время лечения?[1]

Е.А. Толбот (E.A. Talbot)[2],
К.Д. Уэллз (C.D. Wells)[3]

Эффективная противотуберкулезная химиотерапия может быть целиком проведена в амбулаторных условиях без значительного риска распространения туберкулеза среди окружающих. Рутинная политика госпитализации таких больных (когда имеется возможность амбулаторного лечения) не является необходимой для проведения противотуберкулезной химиотерапии и представляется архаичной.

Получены убедительные доказательства высокой эффективности лечения больных в амбулаторных условиях, такой же, как и у госпитализированных больных. Это прослежено даже в отношении больных с распространенными поражениями и проживающих в неблагоприятных условиях. Примером может служить классическое исследование, проведенное в Мадрасе (см. главу 36 «Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе?»). Методом рандомизации 163 наблюдавшихся больных туберкулезом легких были распределены на группу получавших химиотерапию в домашних условиях и группу лечившихся в санатории [*1*]. Условия лечения в санатории предусматривали продолжительный постельный режим, питательную диету, сестринский уход, хорошо вентилируемые и чистые помещения, т. е. все условия, считавшиеся главными при лечении туберкулеза. Сопоставление результатов 12-месячного лечения изониазидом и ПАСК не выявило никаких различий между этими двумя группами по клиническим, рентгенологическим и бактериологическим показателям. Последующее наблюдение за 126 больными, проводившееся в течение 5 лет, также не отметило различий в частоте рецидивов между больными, лечившимися амбулаторно и в санатории [*1*].

Это и другие контролируемые исследования, проведенные в развитых и развивающихся странах, привлекли усиленное внимание к амбулаторному лече-

---

[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.

[2] Директор Исследования ТБ/ВИЧ-инфекции Проекта «BOTUSA» Отдела ликвидации туберкулеза Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

[3] Заместитель директора по международной деятельности Отдела ликвидации туберкулеза, Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

нию больных туберкулезом [*2–5*]. Тем не менее госпитализация больных туберкулезом остается обычной практикой в некоторых районах [*6, 7*] и даже увеличивается [*8, 9*]. Обоснованием для госпитализации обычно является убеждение в инфекционной опасности больного и необходимости его изоляции от семьи и общества. В настоящее время практически невозможно точно установить момент, с которого отдельный больной перестает быть источником инфекции для окружающих. Однако большинство больных, выделяющих чувствительные к лекарственным препаратам микобактерии туберкулеза, перестают быть опасными для окружающих уже через несколько дней или недель после начала противотуберкулезной химиотерапии. Соответственно опасность инфицирования контактов существенно уменьшается [*10*]. Частота виража кожных туберкулиновых тестов и случаев заболевания туберкулезом среди контактов были прослежены на протяжении 5 лет при описанном выше исследовании в Мадрасе [*11*]. Было установлено, что вираж кожных реакций на туберкулин наступал одинаково часто у контактов как с лечившимися на дому, так и в санатории. Точно так же новые случаи туберкулеза в окружении больных, лечившихся амбулаторно, отмечались не чаще (10,5% случаев), чем в семьях больных, находившихся в санатории (11,5% случаев). Показательно, что большинство новых случаев заболевания обнаруживалось в течение первых 3 мес наблюдения. Это позволяло считать, что заражение контактов имело место еще до начала лечения источников инфекции [*11*]. Дополнительные исследования это также подтвердили [*12, 13*].

Разработаны национальные и международные руководства по госпитализации больных туберкулезом, которые не могут лечиться в амбулаторных условиях [*10, 14, 15*].

В некоторых случаях диагноз туберкулеза устанавливают у уже госпитализированного больного вне зависимости от того, были ли поводом для помещения в стационар симптомы туберкулеза. В последнем случае туберкулез представлял собой неожиданную находку. Показания для направления пациента в стационар или его оставления там по поводу туберкулеза остаются такими же, как и при любом другом заболевании. Это состояния, угрожающие жизни, например, милиарный туберкулез или туберкулезный менингит, респираторный дистресс-синдром у взрослых, внутрисосудистая коагуляция, тяжелое кровохарканье и тяжелые побочные реакции на лекарственные препараты. Инфекционная опасность сама по себе в настоящее время не является показанием для помещения в стационар, за редкими исключениями [*16*]. Однако при определенных обстоятельствах больного, которого было бы уместно отправить на амбулаторное лечение, все же следует изолировать (в стационаре или в подобном учреждении). К таким обстоятельствам относится нахождение больного в армейских казармах или в переполненных исправительных учреждениях. Выписка таких больных из стационара возможна после исчезновения или значительного уменьшения количества микобактерий в мазках мокроты [*17*]. Некоторые программы рекомендуют выписывать больных, проживающих в условиях наибольшей скученности (например, палаточные городки, тюрьмы, приюты, общежития), только после получения отрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты [*18*].

Некоторые особенные обстоятельства делают лечение в больницах более предпочтительным, чем в амбулаторных условиях. Так, до сих пор остается неясным, через какие сроки после начала противотуберкулезной химиотерапии больные, выделяющие микобактерии, устойчивые к изониазиду и рифампицину, становятся эпидемиологически неопасными. Имеется в виду, что лечение таких пациентов с множественной лекарственной устойчивостью проводится препаратами резервного ряда. По данным серии исследований, проведенных в Национальном еврейском госпитале, интервал между началом терапии и первыми отрицательными результатами посева колеблется от 1 до 8 мес (в среднем 2 мес) [*19*]. Лица, контактирующие с больным, выделяющим микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью, могут быть инфицированы этими штаммами возбудителя, и у них может развиться активный туберкулезный процесс. Такие случаи заболевания требуют более продолжительного и более дорогого лечения, вероятность излечения у них низкая, а опасность летального исхода высокая [*20–22*]. Госпитализация таких пациентов может играть важную роль в лечении, поскольку продолжительное бактериовыделение делает их особенно опасными для контактов, преимущественно для детей младшего возраста и для лиц с пониженным иммунитетом.

Тщательная противоэпидемическая политика и практика должны иметь место в учреждениях, где проводится лечение таких больных (см. главу 65 «Что представляет собой нозокомиальная передача туберкулеза и как можно ее предотвратить?»). Вспышки туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью могут иметь место в больницах как развитых, так и развивающихся стран при условии недостаточного противоэпидемического контроля [*2–25*]. Публикации о подобных вспышках преимущественно среди больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, сопровождались высокой смертностью.

Американское торакальное общество указало в своей публикации [*26*]: «В заключение следует отметить, что в нашу эру химиотерапии больных туберкулезом следует лечить там, где это будет максимально удобно для больных и общества. Некоторые больные могут проходить весь курс лечения в домашних условиях. Другим может потребоваться короткий период госпитализации в больнице общего профиля с последующим амбулаторным лечением. И наконец, отдельным больным может понадобиться длительное лечение в стационарных условиях, что, прежде всего, может быть обусловлено наличием у этих больных других медицинских или социальных проблем. Наличие заболевания туберкулезом не должно использоваться как аргумент, детерминирующий место лечения больного, или служить поводом для принуждения. Ключом к выздоровлению является проведение длительного и полного курса химиотерапии вне независимости от того, где она будет осуществляться».

Литература

1. Concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–58.

2. Tyrrell WF. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821–823.
3. Bell JW. The initiation of chemotherapy in pulmonary tuberculosis in West Africans: hospital and ambulant treatment compared using streptomycyclidine-isonicotinic acid hydrazide. *British Journal of Diseases of the Chest*, 1960, 54:247–254.
4. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis — fourth investigation: the effect of increasing the dose of isoniazid. *Tubercle*, 1966, 47: 315–339.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000.* Geneva, World Health Organization, (document WHO/CDS/TB/2000.275).
6. Nutini S et al. Hospital admission policy for tuberculosis in pulmonary centres in Italy: a national survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:985–991.
7. Taylor A et al. Causes and cost of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:931–939.
8. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. IV: Standards of practice in 1988. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:1350–1355.
9. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. VI: Standards of practice in 1996. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 156:1487–1494.
10. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:1623–1633.
11. Kamat SR et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.
12. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients in chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 109:323–330.
13. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:799–804.
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and man agement of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*, 1998, 53:536–548.
15. Gruppo di Studio AIPO Tuberculosi. *Gestione di diagnosi, terapia efollow up dei casi. [Management of case diagnosis, treatment and follow-up.]* Rass Pat App Resp Suppl, Pacini Editore, 1994:50–52.
16. American Thoracic Society. Non-drug issues related to the treatment of tuberculosis: hospitalization of patients with tuberculosis. *Chest*, 1985, 87:S125–S127.
17. Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of the available data on an unresolved question. *American Journal of Infection Control*, 1981, 9:6–10.
18. Bureau of Tuberculosis Control. *Clinical policies and protocols*, 2nd ed. New York, Department of Health, 1997:82.

19. Goble M et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:527–532.
20. Iseman MD. Drug therapy: treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329:784–791.
21. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
22. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis — we can't afford not to try. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:576–578.
23. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
24. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
25. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:637–642.
26. American Thoracic Society. Guidelines for long-term institutional care of tuberculosis patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 113:253.

65. Что представляет собой нозокомиальная передача туберкулеза и как можно ее предотвратить?

П.М. Саймоне (P.M. Simone)[1]

Нозокомиальная трансмиссия – это передача микобактерий туберкулеза от больного активной формой заболевания другому больному или медицинскому работнику, имеющая место в лечебном учреждении. Значительные вспышки туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью наблюдались в США в конце 1980-х и в начале 1990-х годов [*1–5*]. Их исследование показало, что причиной трансмиссии стали поздняя диагностика активного туберкулеза, задержка с началом противотуберкулезной химиотерапии, а также явная недостаточность противоэпидемических мероприятий. Кроме того, многие из заболевших были инфицированы ВИЧ, что определило их высокую смертность. У ВИЧ-инфицированных лиц, контактировавших с больными туберкулезом и инфицировавшихся микобактериями туберкулеза, может наблюдаться быстрое прогрессирование процесса и развитие активного туберкулеза. Задержка диагностики и лечения туберкулеза способствует дальнейшей трансмиссии и неблагоприятному исходу болезни.

Несколько исследований, проведенных в Африке, Южной Америке и Азии, продемонстрировали нарастание опасности нозокомиальной трансмиссии микобактерий туберкулеза для сотрудников лечебных учреждений этих регионов [*6–12*]. К их числу относились медицинские сестры, врачи, студенты средних и высших медицинских учебных заведений, а также работники лабораторий. Опасность была наиболее высокой среди тех, кто контактировал с больным наиболее тесно и продолжительно. Исследования также подтвердили, что опасность трансмиссии достигает максимального уровня в период до постановки диагноза туберкулеза и начала его лечения.

Трансмиссия микобактерий туберкулеза может быть предотвращена или снижена при проведении определенных противоэпидемических мероприятий [*13*]. Выделяют три уровня подобного контроля:

— административный контроль, позволяющий снизить экспозицию больных и медицинских работников к микобактериям туберкулеза;

— мероприятия в окружающей обстановке, позволяющие снизить концентрацию микобактерий в воздухе;

---

[1] Руководитель Службы поддержки профилактики Офиса директора Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, БППП и ТБ, Центров профилактики болезней и борьбы с ними, Атланта (США).

— персональные средства респираторной защиты, предохраняющие сотрудников в определенных условиях, когда содержание микобактерий не удается снизить с помощью административных мер и при улучшении окружающей обстановки.

Административный контроль имеет доминирующее значение, без его хорошей организации оба других метода утрачивают свое значение.

Программы борьбы с туберкулезом должны уделять особое внимание именно методам административного контроля, эти методы должны соблюдаться во всех лечебных учреждениях, имеющих достаточные возможности для облегчения ранней диагностики туберкулеза и его лечения. Туберкулез должен быть заподозрен у всех пациентов с симптомами этого заболевания или подверженных повышенному риску его развития. Возникновение подобного предположения служит основанием для проведения соответствующего диагностического исследования, результаты которого должны незамедлительно сообщаться врачу для проведения необходимого лечения. Обязательное условие состоит в непосредственном наблюдении за приемом противотуберкулезных препаратов, а также в обеспечении продолжительного и полного курса химиотерапии после выписки из стационара. Это позволит предотвратить рецидивы туберкулеза и последующие повторные госпитализации.

Дополнительные способы административного контроля, рекомендованные для всех учреждений, могут быть следующими:

— оценка опасности распространения инфекции на разных участках;
— разработка плана борьбы с инфекцией;
— ознакомление медицинского персонала с особенностями туберкулеза, его распространением, а также с ролью противоэпидемических мероприятий, снижающих роль трансмиссии инфекции;
— обучение пациентов необходимости прикрывать свой рот во время кашля;
— сбор мокроты в хорошо вентилируемых помещениях;
— обслуживание пациентов с подозрением на туберкулез вне очереди в амбулаторных учреждениях, чтобы снизить экспозицию в местах ожидания;
— снижение экспозиции в лаборатории.

Все указанные мероприятия должны контролироваться и периодически оцениваться.

Проведение дополнительных мероприятий рекомендовано для учреждений специализированного уровня. Одним из эффективных способов снизить опасность распространения инфекции в таких учреждениях является лечение больных туберкулезом в амбулаторных условиях. Второй способ — это максимально ранняя выписка таких больных или недопущение их госпитализации вообще. Госпитализации можно избежать, если выявленного больного незамедлительно направить в противотуберкулезное учреждение амбулаторного типа. Если же госпитализация неизбежна, то инфекционного больного следует поместить в отдельную палату, в изолятор или (в идеале) в отдельное здание. Это позволит снизить трансмиссию инфекции, особенно при одновременном выполнении мер административного контроля по ранней диагностике и лечению. Оптимальное решение для крупных лечебных учреждений состоит в вы-

делении двух палат в отдельном здании, одной – для больных с подозрением на туберкулез и другой — для лечения больных туберкулезом. Истинная изоляция вряд ли может быть достигнута из-за сложности и дороговизны необходимого инженерного обеспечения. Политика и сама процедура внедрения, а также завершения изоляции (сепарации) еще должна быть разработана и оценена. Необходимо обратить внимание на получение и накопление сведений о сотрудниках лечебных учреждений с установленным диагнозом туберкулеза, а также на информацию о факторах риска.

Мероприятия по улучшению окружающей обстановки наиболее приемлемы для специализированных учреждений. Они проводятся в местах пребывания больных туберкулезом с целью удаления и уменьшения загрязнителей воздуха, содержащих микобактерии туберкулеза. Наиболее простой и недорогой из этих способов – вентиляция через открытые окна. Естественно, данный способ невыполним в условиях определенного климата. Можно контролировать направление воздушных потоков, для того чтобы предотвратить попадание воздуха из палат больных туберкулезом в другие отделения лечебного учреждения. Однако это требует более дорогого оборудования типа оконных вентиляторов или отсасывающей вентиляционной системы. Ультрафиолетовое бактерицидное облучение способно санировать воздух, убивая находящихся в нем микобактерий туберкулеза. Лампы ультрафиолетового облучения обычно устанавливают под потолком. При этом облучается воздух верхней половины помещения, но не затрагиваются сотрудники и пациенты, находящиеся в нижней части помещения. Эффективность подобного облучения будет достигнута только при хорошо налаженной циркуляции воздуха в таких помещениях. Высокая влажность может снизить эффективность данного метода, кроме того, необходимы меры осторожности и контроль безопасности облучающих устройств [*13*].

Респираторы представляют собой специальные маски, изготовленные из материала, отфильтровывающего (с эффективностью 95%) частицы диаметром 0,3 мкм. Персональная респираторная защита имеет меньше достоинств, чем методы административного контроля и очищения воздуха. Однако в специализированных учреждениях респираторы могут использоваться в качестве дополнения к методам административного контроля и очищения воздуха, преимущественно в зонах наиболее высокого риска, таких, как изоляторы, кабинеты бронхоскопии, индуцирования отхождения мокроты, спирометрии и помещения для проведения аутопсий.

Наиболее важное значение имеет соблюдение указанных мер предосторожности в местах скопления ВИЧ-инфицированных. Быстрое распространение туберкулеза в палатах для больных СПИДом происходит особенно быстро даже без дополнительной трансмиссии туберкулеза. Работники здравоохранения, инфицированные ВИЧ, подвержены опасности заболевания туберкулезом и по возможности не должны контактировать с больными, выделяющими микобактерии.

Осуществление программы борьбы с туберкулезом с особым упором на методы административного контроля поможет сократить трансмиссию микобак-

терий туберкулеза, прежде всего в самих лечебных учреждениях. Это не только защитит других больных, но также и сотрудников, которые являются жизненно важным ресурсом в борьбе с туберкулезом.

Литература

1. Pearson ML et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis: a risk to patients and health care workers. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117:191–196.
2. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons — Florida and New York, 1988-1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40: 585–591.
3. Coronado VG et al. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:1052–1055.
4. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328: 1137–1144.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Aita J et al. Hospital transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Rosario, Argentina. *Medicina*, 1996, 56:48–50.
7. Harries AD et al. Delays in diagnosis and treatment of smear-positive tuberculosis and the incidence of tuberculosis in hospital nurses in Blantyre, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:15–17.
8. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug resistant tuberculosis in Buenos Aires. *American Journal of Infectious Disease*, 1997, 176: 637–642.
9. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
10. Do AN et al. Increased risk of Mycobacterium tuberculosis infection related to occupational exposures to health care workers in Chiang Rai, Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:377–381.
11. Muzzy de Souza GR et al. Tuberculin conversion among health care workers in a general hospital of Rio de Janeiro, Brazil. Final results. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157: (3) Abstract A 705.
12. Sidibe K et al. Tuberculin skin test reactivity among health care workers and level of exposure to tuberculosis patients in Abidjan, Cote d'Ivoire. *International Journal of Tuberculosisand Lung Disease*, 1997, 1:S103.
13. Granich R et al. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities inresource-limited settings. Geneva, World Health Organization, 1999:1–51 (document WHO/CDC/TB/99.269).

66. Где обычно распространяется туберкулез и как можно снизить его распространение?

Х. Ридер (H. Rieder)[1]

Риск *экспозиции* к микобактериям туберкулеза зависит в принципе от следующих трех факторов:

— количества больных, способных распространять микобактерии туберкулеза в своем окружении (в основном это больные, в мазках мокроты у которых обнаруживаются *M. tuberculosis*);
— продолжительности бактериовыделения у таких больных;
— частоты и продолжительности контактов между источником инфекции и восприимчивыми к туберкулезу лицами.

Риск *инфицирования* микобактериями туберкулеза после имевшей место экспозиции также определяется следующими тремя факторами:

— количеством содержащих возбудителя капельных ядер, которые продуцирует при кашле больной, выделяющий *M. tuberculosis*;
— объемом воздуха, в котором распределяются эти капельные ядра;
— периодом, в течение которого восприимчивый к туберкулезу индивидуум вдыхает подобные капельные ядра.

Таким образом, распространение *M. tuberculosis* обычно происходит в общинах и среди групп населения с высокой распространенностью бациллярного туберкулеза, длительное время остающегося опасным для окружающих. Кроме того, имеют значение частые контакты между людьми. Распространение инфекции также наиболее вероятно при высокой концентрации *M. tuberculosis* в воздухе помещений при длительном пребывании в них. Восприимчивые к туберкулезу лица наиболее часто инфицируются туберкулезом при длительном и прямом контакте с больными открытыми формами туберкулеза легких.

Степень опасности инфицирования вне помещения существенно отличается от риска заражения в закрытом пространстве. Содержащие инфекцию капельные ядра распределяются в неопределенно большом объеме наружного воздуха. Кроме того, содержащиеся в них возбудители быстро погибают под воздействием солнечного света. Внутри помещений капельные ядра, напротив, накапливаются, особенно в условиях недостаточной вентиляции. Поэтому внутрисемейные контакты создают гораздо более высокую степень опасности, чем

---

[1] Специалист по здравоохранению, Отдела борьбы с туберкулезом Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж (Франция).

контакты в обществе, а интимные контакты сопряжены с наибольшей степенью риска инфицирования *M. tuberculosis* [*1*].

Таким образом, распространение *M. tuberculosis* может иметь место в любых местах и ситуациях, где имеются указанные предпосылки. К числу таких мест относятся: тюрьмы, больницы, школы, конторы, салоны самолетов и др. Однако первостепенное значение для эпидемиологии имеет вопрос об основных местах распространения инфекции. Внутрисемейные контакты, несомненно, остаются наиболее опасными при распространении туберкулеза. Почти всегда новые случаи заболевания связаны с контактами в семье, причем с самыми тесными контактами – в квартире, спальне и т. д. Противоположную крайность представляет собой возможность инфицирования в салоне самолета [*2*]. Вероятность этого мала, так как вряд ли среди числа пассажиров часто оказываются больные бацилляными формами туберкулеза, продолжительность полетов невелика, а вентиляция в салонах самолетов хорошая [*3*].

Сотрудники лечебных медицинских учреждений составляют особую группу населения, подверженную более высокой опасности заражения туберкулезом, чем население в общем. Они гораздо чаще и продолжительнее контактируют с больными, диагноз туберкулеза у которых еще не установлен и лечение не начато. Эти обстоятельства и определяют повышенный риск заражения туберкулезом у медицинских работников [*4*]. Точно так же заболеваемость туберкулезом высока во многих тюрьмах. В странах со значительным процентом заключенных контакт в закрытых камерах бывает тесным и продолжительным. Кроме того, диагноз бациллярного туберкулеза в тюрьмах устанавливается с опозданием. Все это обусловливает высокое распространение туберкулеза в подобных учреждениях [*5*].

Методы снижения распространения туберкулезной инфекции определяются факторами, изложенными выше. Существующие в настоящее время технологии могут мало что сделать для непосредственного предупреждения инфекционных случаев заболевания на массовом уровне. Продолжительность инфекционной опасности может быть сокращена, но точная идентификация и полноценное лечение таких больных осуществляются преимущественно при эффективной работе диагностической и лечебной служб системы здравоохранения. Это остается основным путем ограничения распространенности микобактерий туберкулеза. Административные мероприятия и усовершенствование систем вентиляции (снижение количества капельных ядер) в специализированных учреждениях типа тюрем и больниц могут быть важными методами, не требующими больших затрат.

Ведущие методы снижения распространенности туберкулеза остаются одинаковыми вне зависимости от места использования этих методов. Случаи заболевания туберкулезом должны быть идентифицированы как можно раньше, возможно, уже при обращении пациента в лечебное учреждение по поводу симптомов респираторного поражения. Такие больные должны незамедлительно получать эффективную химиотерапию с соблюдением необходимой ее частоты и продолжительности, обеспечивающей хорошие ее результаты. Данная стратегия остается наиболее эффективным методом снижения риска экспози-

ции и инфицирования туберкулезом в сообществе и в итоге приведет к снижению новых случаев заболевания.

Литература

1. Lutong L, Bei Z. Association of prevalence of tuberculin reactions with closeness of contact among household contacts of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:275–277.
2. Driver CR et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis associated with air travel. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 272:1031–1035.
3. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control.* Geneva, World Health Organization, 1998:1–45 (document WHO/TB/98.256).
4. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 1999:1–51 (document WHO/CDC/TB/99.269).
5. *Guidelines for the control of tuberculosis in prisons*. Geneva, World Health Organization, 1998:1–87 (documentWHO/TB/98.250).

67. Каковы принципы проведения контролируемого клинического исследования и требования к нему?[1]

Ф. Рехман (F. Rehman.)[2]

Каждый грамотный врач лечит своих пациентов только теми методами и лекарствами, в которых он абсолютно уверен. Однако разные врачи нередко лечат одни и те же болезни по-разному. Если больной выздоравливает, врач, естественно, объясняет достигнутый успех своим методом лечения. Насколько субъективным и неверным может быть такое мнение, можно иллюстрировать большим числом методов лечения, которые считались выдающимися, искренне расхваливались и затем исчезали в тени забвения. Может потребоваться продолжительное время, чтобы определить истинную ценность того или иного метода лечения. Так, соли золота применялись почти 20 лет как специфическое средство лечения туберкулеза. Этот метод был рекомендован почти в 200 опубликованных научных статьях, и только затем было установлено, что эти соли не только бесполезны, но даже могут наносить вред больным [*1, 2*].

В первой половине XX века для лечения туберкулеза использовались бесчисленные терапевтические методы, диеты и лекарства. Наиболее распространенными среди них были туберкулин, другие биологические агенты типа бактериальных экстрактов, аттенуированных микобактерий, антисыворотки и антитоксины, соли золота, рыбий жир, витамин, инъекции солей кальция, креозот, бессолевые диеты, лучевая терапия и разные варианты климатического лечения (сухой и жаркий климат, высокогорные и морские курорты) [*3*]. Все они имели своих страстных защитников. Кроме того, предлагалось также множество лечебных вмешательств – пневмоторакс, искусственный паралич диафрагмы, пневмоперитонеум, олеоторакс, пневмолиз, пломбировка, дренаж каверн, торакопластика и, наконец, резекция пораженных участков легких. Этот далеко не полный перечень служит напоминанием о замешательстве в отношении этого вопроса в прошлом.

За последние 50 лет были предприняты определенные усилия по использованию научно обоснованных технологий для оценки методов терапии туберкулеза. Большим достижением в этой области явилась разработка метода объективной оценки результатов, известного под названием «контролируемые клинические испытания». Было проведено множество контролируемых клинических испытаний, которые позволили достоверно определить эффективность, токсич-

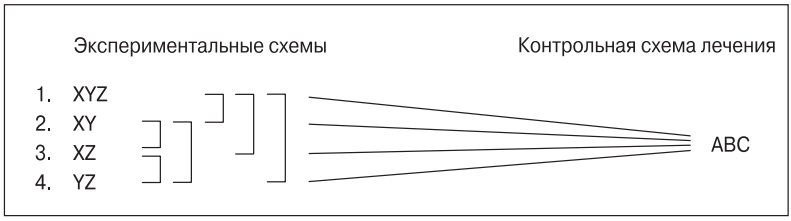
[1] На основе главы в предыдущем издании, написанном К. Томеном.
[2] Старший научный сотрудник Центра по исследованию туберкулеза, Ченнай (Индия).

Рис. 21

Пример сопоставления схем лечения в условиях контролируемого исследования

Изучаются экспериментальные схемы, в которых используются новые лекарственные препараты – X, У и Z. Контрольная схема лечения имеет обозначение ABC.

Из различных комбинаций препаратов X, У и Z могут быть составлены 4 схемы лечения.



ность и границы практического применения различных терапевтических схем, широко используемых в настоящее время. Однако до сих пор ряд врачей не осознают ценность и возможности этого метода. До сих пор некоторые специалисты называют свои исследования контролируемыми испытаниями, хотя они не выполняют основных требований, предъявляемых к таким испытаниям. Поэтому представляется важным вспомнить об основных характеристиках этого метода.

Метод

В каждом контролируемом клиническом испытании должны быть сформированы не менее двух идентичных групп больных. Одна группа (контрольная) остается без лечения или получает лечение, известное ранее, а больные второй группы (экспериментальная) лечатся по новой методике, эффективность которой должна быть определена. (Считается неэтичным оставлять контрольную группу без лечения, если возможна эффективная терапия.)

В настоящее время больные контрольной группы обычно получают лечение по стандартной схеме, обеспечивающей почти 100% излечение с минимальным количеством рецидивов. Если включение контрольной схемы лечения не планируется проводимым исследованием, то протоколом должна быть уточнена схема лечения с ранее установленной эффективностью в качестве контроля.

Применяя определенные схемы исследования, известные как факториальная оценка, можно не только определить эффективность тестируемых схем лечения, но установить роль каждого отдельного препарата в достижении положительного эффекта при условии, что отсутствует эффект синергизма при данной комбинации препаратов (рис. 21) [*4*].

При таком протоколе испытаний можно провести 10 сравнений. Каждая из экспериментальных схем может быть сопоставлена с контрольной. Кроме того,

можно сравнивать экспериментальные схемы между собой и таким образом определить индивидуальное значение каждого препарата или лечебного фактора. Точно так же можно установить взаимодействия между ними, обеспечивающие достижение положительного бактериологического или рентгенологического эффекта и предупреждение рецидивов, или же развитие побочных реакций и формирование лекарственной устойчивости. С помощью таких сопоставлений можно также выявить наличие синергизма или антагонизма между изучаемыми препаратами или иными факторами.

Этические аспекты

До сих пор в адрес контролируемых клинических испытаний иногда раздаются критические замечания, содержащие такие обобщения, как: «Контролируемые терапевтические испытания – это экспериментирование на людях, поэтому они неэтичны». Однако такие заявления не учитывают того, что назначение больным людям лечения, не подтвержденного количественными доказательствами его благотворного действия, или связанного с ним определенного риска является экспериментированием на людях. Более того, это, по сути, является экспериментированием с лечением, результаты которого остаются неизвестными. Если только заболевание не является смертельным, неизбежные погрешности могут легко привести к ошибкам, поэтому в настоящее время считается неэтичным для врача и небезопасным для больного применять новый метод лечения, который не был ранее апробирован в клинических испытаниях.

Для проведения клинических испытаний всегда должно иметься серьезное обоснование, например, потребность в более эффективном или менее сложном лечении, стремление сократить продолжительность и стоимость лечения или уменьшить частоту развития побочных реакций и рецидивов заболевания. Более того, должны иметься веские основания для того, чтобы идти на определенный риск. Потенциальная опасность экспериментальной терапии должна уравновешивать негативные последствия от болезни (как для больного, так и для общества в целом), если больных не лечить или если проводить терапию по старым традиционным схемам. Врачи, принимающие участие в клинических испытаниях, должны иметь возможность, зафиксированную в протоколе испытаний, исключить больного из исследования или расшифровать кодирование, если продолжение тестируемой схемы лечения способно, по мнению врача, причинить вред больному. Такие гарантии обязательно должны быть предоставлены, даже если это грозит свести на нет результаты всего запланированного исследования. Таким образом, лечение по новым схемам при строгом соблюдении принципов контролируемых испытаний обеспечивает соблюдение законов медицинской этики и в то же время гарантирует высокое качество научных данных.

Протокол контролируемых испытаний

Обязательным требованием к контролируемым испытаниям является их тщательная подготовка в соответствии с протоколом (конкретный план и рабочая

программа). После принятия решения о проведении контролируемых испытаний группа экспертов разрабатывает специальный протокол. В эту группу должны входить не только врачи, но и представители других специальностей, участвующих в клинических испытаниях, например, бактериолог, статистик, медицинская сестра, социолог, биохимик, иммунолог и администратор. В протоколе должны быть четко определены цели исследования, его методы и календарные планы, а также обязанности всех участников клинических испытаний. Это документ, которым должны строго руководствоваться все исполнители в течение всего срока исследования. Любые, даже самые минимальные отклонения от протокола должны быть рассмотрены и утверждены координационным центром испытаний; в противном случае вся проведенная работа может пойти насмарку. Таким образом, протокол клинических испытаний должен быть подготовлен очень тщательно, квалифицированно и с большой ответственностью. Если такое планирование не выполнено, т. е. если предполагается проводить исследование без протокола, то оно по своей сути не будет настоящим клиническим испытанием и результаты такой работы не будут убедительными, а иногда и вообще не будут иметь никакой ценности.

Предварительная оценка

Перед окончательным утверждением протокола клинических испытаний могут быть проведены предварительные (пилотные) исследования, чтобы быстро получить важную информацию, например, о пригодности для практического использования предлагаемой методики и ее надежности, о возможных побочных эффектах или о приемлемости избранной тактики. Иногда бывает полезно провести краткую предварительную апробацию протокола, чтобы установить, не содержатся ли в нем какие-либо серьезные дефекты. Каждый исследователь вправе еще до начала работы просить о необходимых поправках и дополнениях, с тем чтобы они своевременно были внесены в протокол. Каждый исполнитель должен относиться к контролируемым испытаниям как к своему кровному делу и полностью разделять ответственность за их выполнение и результаты. Очень важно, чтобы окончательный вариант протокола был согласован со всеми ответственными исполнителями до того, как начнутся клинические испытания.

Обычно в протоколе, четко описывающем все определения и инструкции, должны иметься следующие разделы:

1. Цель исследования.
2. Изучаемый метод лечения (с его обоснованием, этическими соображениями, а также относящимися к нему исследованиями).
3. Изучаемая популяция и требования к отбору.
4. Распределение на группы по методам лечения.
5. Проведение лечения.
6. Мониторинг прогресса.
7. Регистрация данных и подготовка отчета.
8. Анализ и оценка данных, интерпретация результатов.

Цель исследования

В начале протокола должно быть дано четкое описание существующей проблемы и сформулирована цель исследования, например, каким образом предполагается решить эту проблему, или что авторы исследования хотят доказать.

> *Пример*
> *Проблема*. Схема химиотерапии продолжительностью 6 мес слишком длительна для многих пациентов, и они не завершают ее.
> *Цель исследования*. Сократить продолжительность химиотерапии до 4 мес. Исследование должно доказать (или опровергнуть), что это достижимо и что необходимые для этого дополнительные ресурсы вполне сопоставимы с достигаемыми преимуществами. Исследование должно быть проведено таким образом, чтобы показать клинические, эпидемиологические и экономические преимущества одной схемы химиотерапии перед другой.

Хотя теоретически можно при проведении одного контролируемого испытания дать ответы на несколько вопросов, целесообразно каждый раз ограничиваться небольшим количеством проблем.

Большинство контролируемых испытаний при туберкулезе предназначены для изучения клинических аспектов химиотерапии: ее продолжительности, эффективности или токсичности различных дозировок противотуберкулезных препаратов. Изучаются также эффективность, частота побочных реакций и рецидивов при использовании различных комбинаций лекарственных средств (см. главу 27 «Что такое прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия и каковы ее научные обоснования?»). Современные знания о химиотерапии туберкулеза почти целиком основаны на результатах ранее проведенных контролируемых клинических испытаний. Однако их проводят не только для определения эффективности лекарственных препаратов. Они могут быть с успехом использованы для оценки некоторых подходов к лечению и общих схем ведения больных туберкулезом. Самым известным примером таких испытаний является классическое исследование, проведенное в Мадрасе [*5*], во время которого было выполнено сравнительное изучение эффективности лечения в домашних и санаторных условиях (см. главу 36 «Каковы основные результаты сравнения эффективности амбулаторного и санаторного лечения туберкулеза по материалам, полученным в Мадрасе?»

Таким образом, у контролируемых испытаний могут быть самые разнообразные цели.

Изучаемые методы лечения

В протоколе должны быть самым детальным образом описаны изучаемые препараты, их дозировки и способы введения, с тем чтобы можно было повторить это исследование в любом другом месте и подтвердить его результаты. Таким образом, в протоколе и в заключительном отчете о проведенных контролируе-

мых испытаниях должно быть четко указано, какие именно лекарства будут оцениваться (например, стрептомицин = стрептомицин 1 г/0,75 г порошок сульфата стрептомицина, растворенный в стерильной дистиллированной воде). Указываются также лекарственные формы изучаемых препаратов (например, порошки, гранулы, таблетки или капсулы, покрытые защитной оболочкой). Должны быть указаны точные дозы и способы их введения (например, в виде одной дозы или нескольких дробных доз; в какое время дня и с какими интервалами, перед приемом пищи или после него, под непосредственным наблюдением или без него). Контрольная схема лечения, вне зависимости от того, является ли она стандартной, также должна быть описана со всеми необходимыми деталями. Все важные моменты должны быть изложены четко и не допускать каких-либо сомнений или возможности двойного толкования, так как в противном случае возможна путаница и серьезные ошибки.

Значимость проводимого исследования, предварительные данные и соображения этического порядка также должны быть проанализированы и обсуждены.

Участники исследования и предъявляемые к ним требования

Критерии для включения больных в испытания должны быть определены четко. Следует конкретно указать не только типы пациентов, которые могут быть включены в исследование, но и тех, кто должен остаться за рамками испытаний.

Пример

В испытания могут быть включены: больные обоего пола в возрасте 15 лет и старше, проживающие в радиусе 5 км от медицинского учреждения, с положительными результатами бактериоскопического и культурального исследований, у которых выделенные штаммы чувствительны к изониазиду и рифампицину.

В испытания не могут быть включены: больные, которые ранее уже получали противотуберкулезные препараты, с массой тела менее 40 кг, с диабетом или желтухой и беременные, а также мигранты, которые могут покинуть данную территорию в ближайшие 2 года.

Для более точной оценки желательно, чтобы больные во всех лечебных группах были максимально однородными по составу (возраст, пол, тяжесть болезни и т.д.).

Важным вопросом является количество больных, которые должны принять участие в контролируемых испытаниях. Это зависит, прежде всего, от характера и цели исследования, количества групп, на которые будут разделены больные, оценочной величины ожидаемых различий результатов и степени точности, необходимой для их сравнения. Следует проконсультироваться с компетентным специалистом по статистике.

Это совсем не означает, что для проведения контролируемых испытаний требуется очень большое число больных. В действительности, если удается сформировать вполне сопоставимые группы, статистики могут сказать, что достаточ-

но иметь в каждой группе по 100 человек и даже меньше. Сами по себе большие количества больных могут быть более чем бесполезными, если сформированные группы существенно отличаются друг от друга, и привести к ложной уверенности в достоверности потенциально весьма сомнительных результатов.

Однако если для проведения испытаний необходимо большое количество больных, то период набора пациентов может оказаться слишком длительным. Если один центр не сможет справиться, то исследование может быть децентрализовано. Это одно из достоинств контролируемых испытаний, которые могут проводиться одновременно в нескольких медицинских учреждениях в одной стране или в нескольких и даже на разных континентах. Таким образом, продолжительность периода включения больных в исследование может быть резко сокращена, а все больные, находящиеся под наблюдением в разных местах, могут получать лечение в соответствии с протоколом по одинаковой схеме.

Распределение участников исследования на группы

Распределение участников клинических испытаний на разные группы может иметь решающее значение для правильного проведения исследования. Целью этого мероприятия является обеспечение статистической сопоставимости результатов лечения больных, находящихся в разных группах. Поэтому все группы должны быть подобными во всех отношениях, за исключением получаемого лечения. Только в этом случае удастся количественно определить степень различий между этими группами и установить влияние каждой схемы лечения на его эффективность.

Деление участников испытаний на группы обязательно следует производить методом случайной выборки (рандомизация). Процедура случайной выборки должна быть подготовлена квалифицированным статистиком, зафиксирована в протоколе и строго соблюдаться. Правильная рандомизация групп будет служить гарантией того, что выявленные различия в итогах лечения будут обусловлены различиями в использованных схемах, а не связаны с различиями (вариациями) в составе групп. Если рандомизация проведена неправильно, результаты всего исследования могут не иметь никакой ценности.

Некоторые методы рандомизации, используемые и в настоящее время, требуют значительных корректив. Например, рандомизация через равные интервалы (выбор каждого второго или третьего больного) или в соответствии с годом рождения больного (четные и нечетные годы рождения для определенной схемы лечения) является неудовлетворительной. В таких случаях можно легко определить, по какой именно схеме больной получал лечение, и сам исследователь или контролер при оценке результатов вполне может допустить ошибки, как сознательные, так и непроизвольные. Более того, такая рандомизация провоцирует манипуляции с полученными результатами. Например, если несколько больных должны быть включены в исследование одновременно, их включение может проводиться таким образом, что некоторые из них попадут в определенные группы в соответствии с предпочтениями специалиста, ответственного за рандомизацию.

Во многих испытаниях используется так называемая система конвертов; в этом случае исследователю дают определенное количество заклеенных конвертов, в каждом из которых находится листок бумаги с указанием той или иной группы. Однако при включении больных в исследование специальный код должен быть присвоен каждому больному *заранее*, т. е. до того как будет вскрыт соответствующий конверт. В противном случае, когда одновременно проводится распределение на группы нескольких больных, вначале могут быть вскрыты конверты и затем больные попадут в определенные группы в зависимости от предпочтения исследователя. Система конвертов при правильной ее организации работает вполне удовлетворительно. Код остается секретным и может быть раскрыт только в крайне срочном случае или с целью оценки результатов.

Нередко для рандомизации используют вполне приемлемый метод, заключающийся в том, что на листе бумаги пишут ряд номеров; эта информация доступна только человеку, не заинтересованному в результатах испытаний (обычно статистику). Каждый из этих серийных номеров в списке соответствует определенной схеме лечения, а выбор номеров производится по таблице случайных чисел, которая часто используется в статистике. Когда к исследователю приходит больной, которого предстоит включить в испытание, он направляет код больного к незаинтересованным лицам, которые выбирают для больного схему лечения (или кодируют ее в исследовании, проводимом двойным слепым методом). При таком способе полностью исключается субъективное деление на группы.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что рандомизация имеет неоспоримое значение для формирования идентичных групп в отношении результатов бактериоскопии мазков, распространенности процесса, возраста, пола и др. Правильная рандомизация является гарантией того, что каждый больной, участвующий в контролируемом исследовании, будет иметь равные шансы для включения в любую из групп. В результате можно будет сравнивать сопоставимые группы.

Идеальным можно считать выполнение исследований с помощью двойного слепого метода. Это означает, что ни лечащий врач, ни сам пациент не знают, какая схема лечения применяется. Тем не менее этот метод не может быть использован для сопоставления ежедневных и прерывистых схем лечения. Однако он может быть применен при назначении витаминов (например, пиридоксина) дополнительно к стандартной схеме химиотерапии. В этом случае принимаемое пациентом плацебо неотличимо по внешнему виду от назначенного препарата и ни врач, ни пациент не знают, принимают ли они витамин или плацебо.

Проведение лечения

После того как каждый больной пройдет предписанное протоколом предварительное обследование и специальные формы будут заполнены, начинают курс химиотерапии, которая осуществляется в строгом соответствии с протоколом.

Если больной должен изменить, прервать или полностью прекратить лечение, это необходимо сделать с согласия координационного центра исследования. Полный протокол должен включать критерии и процедуры для принятия решений в подобных ситуациях. Центр также принимает решение о том, следует ли исключить данного больного из испытаний или оставить его для последующего наблюдения. Каждый случай исключения больного из испытаний, в том числе и «потеря больного из вида» или отказ от лечения или обследования, должен быть тщательно проанализирован, так как исключение даже отдельных больных из общей оценки может существенно повлиять на результаты и привести к ошибочным заключениям.

Мониторинг прогресса

Специальный раздел протокола должен быть посвящен процедуре мониторинга с точным указанием времени проведения всех мероприятий. Должно быть приведено подробное описание как всех рутинных, так и специальных исследований, которые могут потребоваться только в исключительных случаях (например, при развитии побочных реакций). Необходимо предусмотреть однотипность всех процедур мониторинга. Весьма полезно проводить исследования, требующие опыта специалиста и точности, в центральной лаборатории (референс-лаборатория).

Регистрация данных и подготовка отчета

Важность тщательной разработки всех необходимых форм регистрации и эффективной системы для повседневной обработки собираемой информации нередко недооценивается. Используемые во время испытаний формы (учет или отчет) не должны требовать длительных разъяснений – они должны быть максимально простыми и понятными. В используемые таблицы и анкеты следует включать только такие вопросы, ответы на которые не могут быть истолкованы двояко, предпочтительно «да / нет».

До окончательного утверждения разработанной формы иногда бывает полезно провести предварительную ее апробацию и определить, легко ли персонал воспринимает содержание формы и правильно ли ее заполняет. Иногда рекомендуют включать в форму «вопросы-ловушки», чтобы иметь возможность в дальнейшем перекрестно проверить правильность собранных данных. Однако в учетные формы следует включать только информацию, имеющую отношение к сути исследования, его выполнению или к оценке его качества.

Очевидно, что исследования по проблеме туберкулеза занимают длительное время и требуют сбора, хранения и обработки огромного количества данных; таким образом, для них нужно разработать хорошую административно-исполнительную систему.

Необходим постоянный контроль за полнотой и точностью собираемых данных и представляемых отчетов; при необходимости координирующий центр должен направлять исполнителям соответствующие напоминания. По-

этому научно-исследовательские центры, принимающие участие в крупномасштабных мультицентровых испытаниях, должны использовать компьютерное оборудование. Все сведения в них должны поступать в дублированном виде к двум различным сотрудникам. Эти дубликаты автоматически сопоставляются, что позволяет установить и устранить все расхождения.

Анализ и оценка данных, интерпретация результатов

До того как проводить любой анализ, промежуточный или заключительный, необходимо убедиться в правильности и полноте информации, внесенной в регистрационные карты. Важным этапным анализом является внесение в таблицы результатов бактериологических исследований и регистрация побочных реакций в соответствии со схемой лечения, его продолжительностью и регулярностью приема препаратов. Это позволяет иметь в распоряжении новейшую информацию о преимуществах экспериментальных схем, а иногда дает возможность выявить их риск на ранних стадиях. Если промежуточные оценки выполняются периодически, окончательный анализ может быть сделан вскоре после регистрации последних данных, что значительно сокращает сроки подготовки заключительного отчета.

Анализ данных, заполнение таблиц и интерпретацию результатов нужно всегда делать в тесном сотрудничестве со статистиками. Обычно не возникает разногласий по поводу факторов, которые должны быть проанализированы для определения эффективности схем лечения или отдельных препаратов. Однако градация результатов и, следовательно, оценка эффективности химиотерапии (в бактериологическом, рентгенологическом и клиническом плане) в разных центрах могут существенно различаться. Это особенно вероятно, если в протоколе не указаны четкие критерии, которые будут неукоснительно соблюдаться всеми исполнителями. Поэтому следует дать определения таким понятиям, как «отсутствие симптомов», «благоприятный ответ», «закрытие каверны», «улучшение», «безрезультатность», «сомнительный результат», «прекращение лечения» или «рецидив».

Если в соответствии с условиями испытаний необходимо периодически проводить рентгенологические исследования (хотя их значение очень невелико) и определять степень поражения легких (количество каверн и их величина), специалисты должны пользоваться единой, т.е. унифицированной, терминологией. Так как интерпретация результатов рентгенологических исследований органов грудной клетки в наибольшей степени зависит от индивидуального опыта работы, оценку этих материалов, если возможно, должна производить группа независимых экспертов. Однако при крупномасштабных исследованиях очень трудно организовать многократную оценку рентгенограмм. Поэтому обычно все снимки читает один и тот же исследователь, который помимо этого в исследовании не участвует. Такой подход обычно дает удовлетворительные результаты, так как обычно целью этих анализов является сравнение рентгенологических данных в начале испытаний и в динамике. В любом случае оценку рентгенологических данных должен производить человек, не располагающий

клинической информацией о больном и о схеме его лечения. Если имеется возможность, бактериологические и другие данные должны учитываться также слепым методом.

Анализ неудач, рецидивов и летальных исходов, имевших место во время проведения испытаний, является не менее важным, чем анализ эффективности лечения и количества успешных результатов. Более того, необходимо проанализировать информацию о всех больных, которым пришлось из-за развития побочных реакций изменить схему лечения или у которых имелись большие перерывы в лечении, даже если они совершенно не были связаны с самой химиотерапией. Досрочное прекращение лечения или самовольный выход из испытаний из-за токсичности препаратов могут быть связаны с недостатками схемы химиотерапии. Нередко большое количество больных, вышедших из исследования, или нерегулярность приема больными лекарств могут указывать на наличие каких-либо организационных проблем, что требует проведения специального анализа.

Представление отчета об испытаниях

При подготовке отчета об испытаниях очень важно дать возможность читателю познакомиться со всем планом исследования и с ходом его выполнения. Поэтому в отчет должны быть внесены наиболее важные разделы протокола, в частности, критерии включения больных в испытания, изучаемые схемы, методы рандомизации, ведение больных и методы оценки ответной реакции больных на лечение. Должно быть указано общее число больных, включенных в исследование, численный состав разных групп и причины исключения тех или иных больных из заключительного анализа. Должны быть описаны все использованные методы для предупреждения ошибок, чтобы читатель имел возможность самостоятельно судить о правильности принятых решений.

Чтобы продемонстрировать возможность сопоставления результатов, полученных в разных группах больных, отчет должен содержать таблицы с исходными данными о всех больных (возраст, пол, масса тела, результаты бактериологического исследования мокроты, чувствительность к противотуберкулезным препаратам, результаты рентгенологических исследований, наличие и размеры каверн).

При оценке результатов лечения необходимо уделить должное внимание анализу других переменных (не только схем лечения), которые могли повлиять на эффективность лечения или частоту развития рецидивов. При интерпретации результатов авторы должны четко обосновать, почему полученные результаты связаны с одними факторами и не связаны с другими.

Отчет должен быть представлен таким образом, чтобы читатель мог легко понять, что было сделано во время испытаний и как именно это было сделано, с тем чтобы читатель мог сам оценить результаты исследования. Он должен иметь возможность сделать свои собственные выводы на основании научно представленных фактов и данных. Вот почему результаты хорошо спланированных контролируемых клинических испытаний так убедительны и так легко воспринимаются медицинской общественностью.

Заключение

Методика проведения контролируемых испытаний не встретила единодушного одобрения. Нередко возникали споры и высказывались мнения о некорректности обобщения результатов, потому что изучаемые группы слишком малы или потому что люди очень различаются. Индивидуальные различия могут быть столь велики, что все обобщения приведут к ошибочным выводам, а индивидуальный ответ на лекарства варьируется в значительной степени и вследствие этого является непредсказуемым.

Действительно, многие характеристики (возраст, пол, метаболизм, бытовые условия, физические и эмоциональные стрессы, а также многие другие внешние факторы, определяющие течение и исход болезни) могут существенно варьироваться у разных больных. На основании этого противники контролируемых испытаний приходят к выводу, что в ходе их выполнения делается попытка сопоставления несопоставимых вещей, и поэтому такие сравнения некорректны. Однако авторы таких рассуждений не учитывают сами принципы метода контролируемых испытаний.

Биостатистика говорит нам, что вариабельность является существенной чертой всего живущего на земле, поэтому она естественна и нормальна [*6*]. Однако эта вариабельность находится в определенных границах, которые можно определить с помощью методов статистики. Например, когда какой-то фактор изучен в серии исследований, выполненных в рандомизированной группе (выборка), то полученные результаты группируются с возрастающей частотой вокруг какой-то определенной величины. Характеристика этого распределения может быть выражена количественно, что позволяет проводить сравнения между различными сериями исследований. Таким образом, мы получаем информацию, которая абсолютно достоверна для изученных выборок. В контролируемых испытаниях получают так называемые групповые результаты, т. е. результаты, которые относятся ко всей группе в целом. На основании этих результатов невозможно предсказать, как будет реагировать на данную схему лечения тот или иной индивидуум из группы, однако с большой уверенностью можно сказать, как на такое лечение будет в целом реагировать аналогичная группа. Только метод контролируемых испытаний может нейтрализовать влияние существующих между людьми индивидуальных различий в том, как протекает болезнь и как она поддается лечению. Поэтому такие различия не снижают ценности метода контролируемых испытаний, а напротив, подтверждают ее.

Между тем хорошо известно, что суждения, основанные на личных впечатлениях, могут быть ошибочными. Клинический опыт, основанный на индивидуальных впечатлениях, может иметь большую ценность, однако оценка схемы лечения, основанная только на интуитивных впечатлениях, не может быть принята без ограничений и скептицизма.

Многие врачи руководствуются в своей повседневной работе предыдущими собственными клиническими впечатлениями или учебными доктринами, построенными на индивидуальных впечатлениях других людей. Такие доктрины, особенно если их переписывают из книги в книгу и неоднократно повторяют маститые учителя, могут легко стать догмами в умах некоторых специалистов,

как будто они являются доказанными фактами. Благодаря традиционным методам обучения и преподавания к авторитетным суждениям и заявлениям обычно относятся с большим уважением и принимают их на веру, не подвергая никаким сомнениям. Выпускники и аспиранты медицинских институтов нередко соглашаются с такими суждениями, совсем не задумываясь над тем, а была ли их истинность доказана научными методами.

Однако лечение больных людей должно быть основано на самых лучших из известных научных данных. В течение последних пяти десятилетий было убедительно показано, что на сегодняшний день контролируемые клинические испытания являются самым оперативным методом получения надежной и достоверной информации об эффективности новых методов лечения и о степени риска, связанного с этими методами. Наглядный прогресс в лечении больных туберкулезом был достигнут преимущественно благодаря тому, что все используемые в настоящее время схемы терапии были предварительно апробированы в контролируемых клинических испытаниях. Эти испытания заложили основы для стандартизации химиотерапии больных туберкулезом и способствовали ее внедрению в глобальном масштабе.

Литература

1. Amberson JB et al. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1931, 24:401–35.
2. Martini P, Resendahl A. Bilanz der Goldtherapie bei der Lungentuberculose; Sanocrysin. *Zeitschrift fur Tuberkulose*, 1940, 84:330–340.
3. Pinner M, ed. *Pulmonary tuberculosis in the adult. Its fundamental aspects*. Springfield, IL, Thomas, 1945.
4. Fox W. The scope of the controlled clinical trial, illustrated by studies of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:559–572.
5. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–144.
6. Hill AB. *Principles of medical statistics*, 8th ed. London, The Lancet Ltd, 1967:12.

68. Что представляет собой молекулярная эпидемиология и какова ее роль в борьбе с туберкулезом?

К. Де Реймер (K. De Riemer)[1], *П.М. Смол (P. M. Small)*[2]

Что такое молекулярная эпидемиология?

Молекулярная эпидемиология представляет собой сочетание лабораторных методов молекулярного исследования, направленных на идентификацию индивидуальных штаммов бактерий, с традиционными методами полевых эпидемиологических исследований, позволяющих определять особенности и распространение заболевания [*1*]. Изучение структуры ДНК микобактерий туберкулеза с помощью методики полиморфизма длины ее рестрикционных фрагментов (RFLP) позволяет судить о генетическом родстве штаммов микобактерий, выделенных от больных. Пациенты, инфицированные идентичными штаммами микобактерий, вероятно, заразились друг от друга или от общего источника. Таким образом, в контексте эпидемиологических данных имеется возможность получить доказательства трансмиссии инфекции между больными активными формами туберкулеза.

Технология молекулярной эпидемиологии имеет определенные ограничения. Так, до сих пор невозможно проследить трансмиссию инфекции, если не получены культуры микобактерий туберкулеза от каждого больного. Исследование ДНК требует высокого качественного контроля и соответственно высокой квалификации и профессионализма лабораторных работников. Не менее важное значение имеют гипотеза, требующая тестирования, план, наиболее подходящий для ее тестирования, а также четко определенная и правильно выполняющаяся схема выборочного исследования. Например, отсутствие дополнительной эпидемиологической информации существенно ограничивает и обедняет информацию о сериях случаев туберкулеза, получаемую методами анализа ДНК.

Какова роль молекулярной эпидемиологии в борьбе с туберкулезом?

Методы молекулярной эпидемиологии были впервые использованы при исследованиях вспышек туберкулеза, для того чтобы проследить и подтвердить

[1] Аспирант Отдела инфекционных болезней и географической медицины Медицинского центра Стэнфордского университета, Стэнфорд (США).

[2] Адъюнкт-профессор Отдела инфекционных болезней и географической медицины Медицинского центра Стэнфордского университета, Стэнфорд (США).

предполагаемые эпидемиологические взаимосвязи, а также для демонстрации эффективности методов контроля. Исследование ДНК штаммов микобактерий от разных больных было проведено при вспышке туберкулеза в учреждении для лиц, инфицированных ВИЧ. В сочетании с информацией, полученной при эпидемиологическом обследовании (опросы больных и кривая эпидемии), стало возможным точно установить источник инфекции и всю цепочку ее трансмиссии. Не менее важным было и то обстоятельство, что методы молекулярного анализа служили подтверждением рекомендованных мероприятий, они сделали объективным мониторинг, существенно дополнили специфичность и целенаправленность мероприятий органов здравоохранения. Это касалось скрининга и раннего выявления новых случаев туберкулеза, их изоляции от других восприимчивых контактов, а также проведения профилактической химиотерапии инфицированным контактам. Последующий эпидемиологический надзор за учреждением, где имела место вспышка туберкулеза, подтвердил эффективность проведенных мероприятий и продемонстрировал разрыв цепочки трансмиссии инфекции [*2*].

Исследования вспышек туберкулеза в последние годы проводится с использованием методов молекулярной генетики, что позволяет установить новые места и источники распространения туберкулеза. Методы молекулярной эпидемиологии убедительно продемонстрировали пути трансмиссии туберкулеза, имевшие место в заведениях типа коммерческих [*3*] и нелегальных баров [*4*], в трущобах [*5*] и тюрьмах [*6–9*], в приютах и в иных местах, используемых бездомными в городах [*10, 11*]. Эти методы позволили быстро исключить возможность возникновения вспышек туберкулеза, не прибегая к дорогим и длительным эпидемиологическим исследованиям и к несоответствующим вмешательствам. Мини-эпидемии туберкулеза и даже отдельные случаи заболевания, связанные с заражением от больного, выявленного уже много лет тому назад, подтвердили важность и необходимость лечения каждого, самого «трудного» недисциплинированного пациента [*12*]. Столь же важно быстро и эффективно выявлять контактных лиц для проведения мер профилактики. Методы молекулярной эпидемиологии были использованы при подтверждении трансмиссии туберкулеза в лечебных учреждениях. Это были не только случаи переноса инфекции от одного больного к другому, но и заражение медицинских работников от больных или, наоборот, больных от медицинских работников [*13, 14*]. Документирован также перенос инфекции при неадекватной стерилизации инструментария, например бронхоскопов [*15, 16*]. Значимость подобной информации состоит в том, что установление мест и путей переноса инфекции ориентирует в мероприятиях по предотвращению трансмиссии туберкулеза. Эффективное их проведение может сократить или прекратить новые случаи заболевания.

Применение методов молекулярной эпидемиологии при исследованиях, проводимых на уровне популяций, представляет особые трудности из-за их дороговизны и необходимости большой лабораторной базы. Тем не менее они обеспечивают получение новых, не достижимых иными методами знаний о динамике трансмиссии туберкулеза в сообществе. Примером может служить массовое исследование, проводившееся в Сан-Франциско (США) на протяжении

7 лет. Оно четко продемонстрировало, что снижение частоты трансмиссии туберкулезной инфекции частично обусловлено результатами мероприятий, предпринятых службой здравоохранения. Эти мероприятия существенно снизили число случаев заражения туберкулезом среди уроженцев США, что подтверждалось закономерным снижением числа «пучков» инфекции среди них [*17*]. Число иммигрантов среди больных туберкулезом в Сан-Франциско превышает 65%, но они также весьма редко становятся источниками инфицирования уроженцев США. В подавляющем большинстве случаев трансмиссия туберкулезной инфекции среди городских жителей – уроженцев США – связана с факторами риска, например, с ВИЧ-инфекцией, токсикоманией и бездомностью [*18*]. Методы молекулярной эпидемиологии использовались при исследованиях, проводившихся в южном районе Мехико на протяжении 5 лет. Оно показало, что частота «пучков» и первичной лекарственной устойчивости, отражавшие недавнюю трансмиссию туберкулеза, закономерно снижались после внедрения в практику стратегии DOTS (неопубликованные данные Garcia-Garcia M.; Национальный институт народного здравоохранения, Мехико).

Методы молекулярной эпидемиологии могут быть очень полезны в установлении перекрестной контаминации лабораторных культур, которые имеют место в 1–4% случаев даже в самых квалифицированных бактериологических лабораториях [*19*]. Кроме того, эти методы позволяют выявить экзогенную суперинфекцию [*20, 21*], а также одновременное инфицирование не менее чем двумя штаммами микобактерий [*22*] туберкулеза. Возможность подобного феномена допускалась, но доказать его удалось только с помощью изучения особенностей структуры ДНК разных штаммов возбудителя. В настоящее время ряд научных центров проводит изучение роли реинфекции преимущественно в странах со значительным распространением туберкулеза. Именно соотношение между недавней инфекцией и реинфекцией среди заболевших туберкулезом может служить иллюстрацией эффективности работы службы общественного здравоохранения. Ответ на данный вопрос может дать только молекулярная эпидемиология.

Методы молекулярной эпидемиологии также показали, что распространителями туберкулеза могут служить больные, в мазках мокроты которых микобактерии туберкулеза не обнаруживаются. Именно такие больные ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты становятся источником трансмиссии туберкулеза в каждом пятом случае заболевания, отмечаемого в сообществах с незначительной распространенностью этой инфекции [*23*]. Молекулярная эпидемиология в сочетании с традиционными методами исследования (например, кожные туберкулиновые пробы) позволяет выявить наиболее вирулентные и патогенные штаммы возбудителя туберкулеза [*24*].

Как молекулярная эпидемиология будет использоваться в будущем?

Представляется вполне вероятным, что методики молекулярного генотипирования (например, анализ RFLP) будут и в дальнейшем использоваться при ис-

следованиях перекрестной контаминации в условиях бактериологических лабораторий. Они приобретут все более важное значение в установлении источников возникновения вспышек туберкулеза, а также в дифференциации рецидивов заболевания и случаев экзогенной реинфекции [*25*]. Если же предварительные результаты исследований, выполненных методами молекулярной эпидемиологии, подтвердят существование специфических различий между отдельными штаммами возбудителя, то появится возможность использовать эти различия для улучшения мер профилактики и лечения туберкулеза. Соответственно резко возрастет роль этих методов в борьбе с туберкулезной инфекцией. Важное значение могут приобрести сведения о различиях в инфекционной способности и в патогенности различных штаммов микобактерий туберкулеза. Сравнительный геномный анализ микобактерий туберкулеза может выявить генетические детерминанты их вирулентности, способности образовывать аэрозоли, инфективности, патогенности, лекарственной устойчивости и иных факторов, важных для патогенеза туберкулеза. Молекулярная эпидемиология и функциональная геномика могут внести существенный вклад в разработку новых подходов и методов диагностики туберкулеза, в создание новых лекарств и в конечном итоге вакцин.

Литература

1. Thompson RCA, ed. *Molecular epidemiology of infectious diseases*. New York, Oxford University Press, 2000.
2. Daley CL et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *New England Journal of Medicine*, 1992, 326:231–235.
3. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:222–227.
4. Garcia-Garcia M et al. The role of core groups in transmitting Mycobacterium tuberculosis in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12–17.
5. Leonhardt KK et al. A cluster of tuberculosis among crack house contacts in San Mateo County, California. American Journal of Public Health, 1994, 84:1834–1836.
6. March F et al. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS*, 2000, 14:525–535.
7. Chaves F et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:719–725.
8. Ferreira MM et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 1996, 13:177–183.
9. Valway SE et al. Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:113–122.
10. Barnes PF et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305–307.

11. Gutierrez MC et al. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36:486–92.
12. Chin DP et al. Spread of Mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2968–2974.
13. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
14. Ikeda RN et al. Nosocomial tuberculosis: an outbreak of a strain resistant to seven drugs. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1995, 16:152–159.
15. Michele TM et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis by a fiber optic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1093–1095.
16. Agerton T et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of Mycobacterium tuberculosis. Community outbreak and nosocomial transmission via a contaminated bronchoscope. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1073–1077.
17. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.
18. Chin DP et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158:1797–1803.
19. Burman WJ et al. The incidence of false-positive cultures for Mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
20. van Rie A et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341:1174–1179.
21. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:1137–1144.
22. Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL. Simultaneous infection with two strains of Mycobacterium tuberculosis identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:537–539.
23. Behr MA et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
24. Valway SE et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:633–639.
25. Behr MA, Small PM. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis: how can it help the clinician? *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25:806–810.

69. Возможно ли держать туберкулез под контролем?[1]

Т. Фриден (T. Frieden)[2]

Твердое убеждение в том, что туберкулез подобно погоде можно описывать, но не контролировать, сохраняется во многих регионах мира. Улучшение социально-экономических условий приводит к уменьшению туберкулеза [*1, 2*]. Данное наблюдение позволило ряду авторов прийти к ошибочному заключению о том, что контроль туберкулеза может быть обеспечен *только* путем улучшения жизненного уровня. Однако уже ранее было предсказано на основе теоретических данных [*3*], а в настоящее время подтверждено на практике, что эффективная борьба с туберкулезом может быть обеспечена почти в любых социально-экономических условиях [*4–6*].

Критериями контролируемости туберкулеза служат такие эпидемиологические показатели, как бремя, связанное с этой инфекцией, смертность, распространенность болезни, показатель инфицированности и заболеваемость. Они представлены ниже в порядке значимости в плане контроля.

Бремя туберкулеза

Бремя туберкулеза для всего общества (болезнь, инвалидизация, прямые и косвенные затраты) может быть быстро снижено при ранней диагностике и эффективном лечении этого заболевания. Успешная химиотерапия туберкулеза привела не только к резкому снижению смертности, но и существенно сократила продолжительность данного заболевания. Туберкулез при отсутствии эффективного лечения длится в среднем не менее 2 лет. Проведение краткосрочной химиотерапии под непосредственным наблюдением у больных с симптомами туберкулеза, развившимися около 1 мес тому назад, обеспечивает восстановление всех функций уже через 1 или 2 мес. Таким образом, период нетрудоспособности может быть сокращен с 24 мес или более до 2,5 мес, т. е. на 90%. Если глобальная цель по раннему выявлению туберкулеза будет достигнута (см. главу 54 «Что является глобальными целями борьбы с туберкулезом и что служит основой для их достижения?»), то это приведет к всеобщему снижению распространенности туберкулеза примерно на две трети, даже без учета существенного снижения показателя заболеваемости туберкулезом.

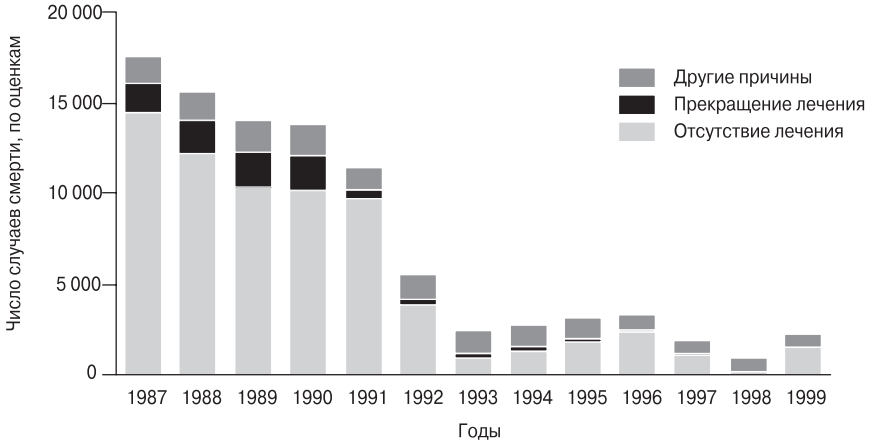
---

[1] Адаптировано и перепечатано с разрешения из *International Journal of Epidemiology*, 2002, 31:894–899.

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

Рис. 22

Снижение смертности от туберкулеза в Перу, 1990–1999 гг.[a]



[a] Источник: пункт *5* в списке литературы

Смертность

Химиотерапия туберкулеза под непосредственным наблюдением существенно снижает показатели смертности от этого заболевания. Подобный эффект отмечен уже в первой фазе противотуберкулезной терапии, когда назначение даже одного-единственного препарата приводило к наглядному, хотя и быстропроходящему снижению смертности. Современные схемы химиотерапии, проводимые под должным контролем, обеспечивают выздоровление почти в 100% случаев у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Это наглядное снижение показателя смертности носит устойчивый характер. Между тем при отсутствии должного лечения от туберкулеза умирают 50–80% больных, в мокроте которых микобактерии обнаруживаются методом бактериоскопии [*7*]. В странах с плохо организованной программой борьбы с туберкулезом умирает около 30% таких больных [*8*]. В противоположность этому использование программы DOTS позволило снизить смертность от туберкулеза до 5% и менее. Так, смертность среди 725 275 вновь выявленных в 1998 г. и леченных по программе DOTS больных с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты составила не более 3,8% [*9*].

Программа DOTS обеспечивает значительное снижение смертности от туберкулеза по данным стран, ведущих основную документацию. Например, резкое снижение смертности (на 80%) в Перу было достигнуто всего за 3 года эффективного выполнения программы DOTS [*5*] (рис. 22). Такие результаты удалось получить благодаря более ранней диагностике туберкулеза, проведению непосредственно контролируемой и эффективной противотуберкулезной химиотерапии, а также благодаря более полному охвату заболевших лечением по

программе DOTS. В Индии смертность среди больных туберкулезом с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, лечившихся по старым программам, достигала 20–30%. Внедрение программы DOTS снизило этот показатель до 4%, т. е. почти в 7 раз [*8*]. Если учитывать всех заболевших (пациентов и с положительными, и с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты), то снижение смертности, достигнутое благодаря программе DOTS, составит около 18%, даже несмотря на включение повторных случаев заболевания и значительное увеличение числа вновь выявленных больных. Лечение по программе DOTS, проводимое в Индии с начала 2002 г. и охватившее более 2 млн человек, спасло жизни более чем 350 000 больных. В Китае эта программа ежегодно предотвращает не менее 50 000 случаев смерти [*10*].

Распространенность заболевания

Быстрое снижение распространенности туберкулеза также вполне возможно. В странах с плохо функционирующей программой борьбы с туберкулезом соотношение между показателями заболеваемости и распространенности этой инфекции достигает 1:3,5 [*11*]. Достижение глобальных целей борьбы с туберкулезом приведет к быстрому снижению показателей распространенности туберкулеза, даже если ежегодную химиотерапию будет получать небольшое число зарегистрированных больных. Модель, представленная на рис. 23, может служить иллюстрацией данного положения. Согласно данной модели заболеваемость туберкулезом в начале работы составила 100 вновь выявленных больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты на 100 000 населения. Соответственно соотношение заболеваемости и распространенности (болезненность) составляет 1:3,5. Модель исходит из того положения, что уже достигнуты глобальные цели по выявлению новых случаев заболевания (70% вновь выявленных больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты), по эффективности химиотерапии (излечение 85%), а также что около половины всех зарегистрированных больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты ежегодно лечатся как впервые заболевшие [*12*]. Эффективность такого лечения также соответствует поставленным глобальным целям (равна 85%). Заболеваемость туберкулезом в этих условиях будет ежегодно снижаться на 5%, если допустить, что число безрезультатности лечения будет таким же, как в среднем при выполнении программы DOTS [*9*]. Как показано на рис. 23, снижение распространенности туберкулеза может происходить весьма быстро, снижение менее чем наполовину по сравнению с предыдущим уровнем может произойти всего за 3 года.

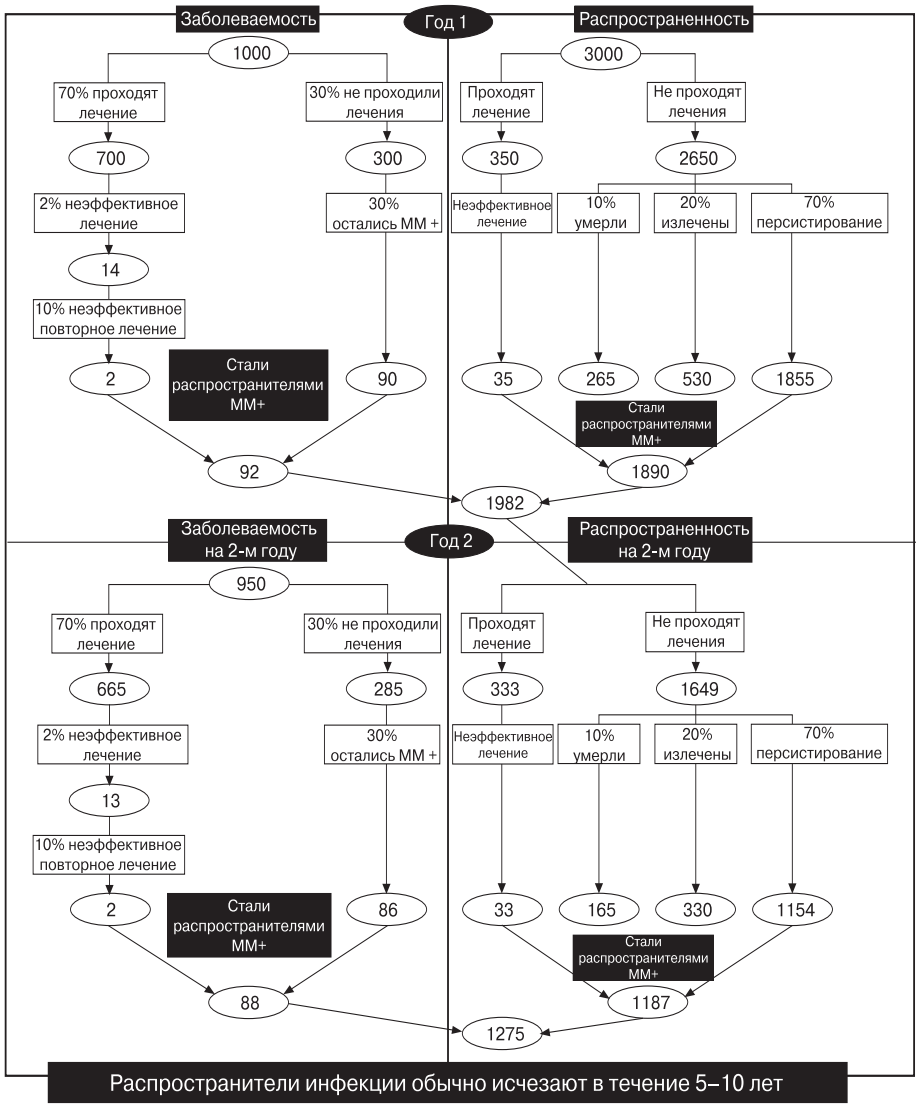
Реальность данной теоретической модели была подтверждена при выполнении программ как в развитых, так и в развивающихся странах. Интенсивное выполнение программы борьбы с туберкулезом в городе Колин (бывшая Чехословакия) с населением 100 000 человек способствовало снижению распространенности хронических форм туберкулеза более чем на 33% в год. Это составля-

Рис. 23

Динамика случаев заболевания ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты при условии достижения глобальных целей.

ММ+ – больные с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты.

(1 млн населения; заболеваемость формами туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты = 100/100 000).



ет почти $^1/_4$ показателя за предшествующие 3 года [*13*]. В г. Нью-Йорке число больных с продолжительным бактериовыделением по методу посева за 3 года снизилось на $^2/_3$ (более чем на 30% ежегодно) [*14, 15*]. Эти данные удалось четко документировать, поскольку система мониторинга позволяла учитывать почти каждого больного с бактериологически подтвержденным диагнозом туберкулеза [*4*]. Распространенность случаев туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты в Пекине, по материалам обзоров, в период с 1979 по 1990 г. снизилась на 87% – с 127 до 16 на 100 000. Соответственно, это снижение удерживалось на ежегодном уровне 17% в течение 11 лет [*16*].

Показатель инфицированности

Темпы инфицирования населения микобактериями туберкулеза во многом определяют течение эпидемии во всем сообществе. Поэтому скорость снижения показателя инфицированности туберкулезом приобретает важное значение для продолжительного контроля этого заболевания. Риск инфицирования туберкулезными микобактериями в индустриально развитых странах ежегодно снижается примерно на 5% и даже более. Подобное снижение началось еще до наступления эры противотуберкулезной химиотерапии. После разработки методов специфической химиотерапии туберкулеза показатель инфицированности уменьшался на 15% и более в год [*17*]. В противоположность этому в развивающихся странах снижение показателя инфицированности крайне невелико или вообще отсутствует, если не существует эффективной противотуберкулезной службы.

Ранняя диагностика и эффективная химиотерапия туберкулеза способны быстро снизить риск инфицирования. Теоретически представляется вполне возможным ежегодное снижение этого показателя на 10% и даже более и в развивающихся странах [*3*]. Тем не менее лишь в небольшом числе исследований пытались проследить это явление в развивающихся странах. Трудности при этом возникали при обеспечении последовательности и – при трактовке результатов туберкулиновых кожных тестов в одной и той же популяции, но в разные периоды. По материалам одного из таких исследований, проведенных в Республике Корея, риск инфицирования ежегодно снижался на 8–14%, хотя эффективность лечения больных туберкулезом была ниже 85% [*18*]. В странах с широким распространением вакцинации БЦЖ отражением опасности инфицирования может служить частота развития туберкулезного менингита у детей. Исследования, проведенные в Пекине в период с 1986 по 1996 г., установило снижение частоты туберкулезного менингита с 2,1 до 0,1 на 100 000, или ежегодное снижение на 26% [*16*]. Однако частично это могло быть результатом проведения вакцинации БЦЖ.

Заболеваемость туберкулезом

Заболеваемость туберкулезом представляет собой сочетание следующих факторов:

— возобновления активного туберкулезного процесса у больных, в прошлом уже перенесших эпизоды этого заболевания;
— быстрого прогрессирования процесса у лиц, инфицированных или реинфицированных относительно недавно (около 2 лет);
— реактивации туберкулеза, затихшего много лет тому назад.

Последние достижения молекулярной эпидемиологии совместно с обычными методами эпидемиологических исследований помогли уточнить соотношение между тремя указанными факторами, определяющими заболеваемость. Они могут варьироваться в разных популяциях и даже в одной и той же популяции в разные периоды. Например, всеобъемлющее исследование по эпидемиологии туберкулеза в южной части Индии, проведенное в 1972 г., показало, что только в 37% всех случаев туберкулеза легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты процесс возник у больных с нормальной рентгенологической картиной по данным перед началом наблюдения. На протяжении последующих 12 лет наблюдения эта доля больных возросла до двух третей. Наряду с этим доля больных с выраженными и характерными для туберкулеза изменениями на рентгенограммах легких в начале исследования, но с отрицательными результатами бактериологических исследований (включая посев) сократилась с 33 до 8%. Эти сдвиги четко соответствовали снижению ежегодного риска развития туберкулеза среди лиц с выраженной легочной патологией по данным рентгенографии (с 7,0 до 3,2%). Одним из вероятных объяснений подобного снижения могла быть противотуберкулезная химиотерапия, проводившаяся у некоторой части таких больных [*11*]. Недавнее исследование, проведенное в Норвегии, показало, что лишь в одном из пяти случаев заболевание туберкулезом возникает в результате недавно имевшего место инфицирования. В подавляющем большинстве случаев туберкулез бывает результатом реактивации давней туберкулезной инфекции или повторной реинфекции [*19*].

Возможность достижения контроля над заболеваемостью туберкулезом (как при сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без него) во многом зависит от локальных особенностей эпидемиологии этого заболевания. Одним из крайних проявлений подобной особенности служит ситуация, когда подавляющее большинство новых случаев туберкулеза связано с инфицированием, имевшим место много лет тому назад. Большую часть подобных заболеваний не удается предотвратить с помощью имеющихся в настоящее время технологий. Такие пациенты обычно не являются кандидатами на проведение профилактической химиотерапии, а если такие попытки все же предпринимаются, то они остаются безуспешными (см. главу 51 «Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом?»). Другим крайним проявлением эпидемиологических особенностей является ситуация, когда половина всех случаев туберкулеза возникают в результате инфицирования или реинфицирования, имевшего место в предшествовавшие 2 года. Проведение эффективных противотуберкулезных мероприятий в подобной ситуации по-

зволяет довольно быстро снизить показатели заболеваемости туберкулезом. Например, в г. Нью-Йорке заболеваемость туберкулезом среди уроженцев США в период 1992–1996 гг. ежегодно снижалась на 25%. Частота множественной лекарственной устойчивости, связанная преимущественно с трансмиссией туберкулеза в условиях медицинского учреждения, за этот же период ежегодно снижалась на 34% [*20*]. Аналогичные данные были получены при специальном исследовании, проведенном в Сан-Франциско, где треть всех случаев заболевания туберкулезом была связана с недавним заражением. По мере улучшения эффективности работы противотуберкулезных служб общее ежегодное снижение заболеваемости в среднем составило 7%, число так называемых пучков инфекции сокращалось на 15% в год, а остальных случаев, не прослеживаемых методами молекулярной эпидемиологии, всего на 5% [*21*]. Исследования, проведенные в г. Нью-Йорке в период 1991–1997 гг. с применением методов молекулярной эпидемиологии, позволили сделать аналогичные выводы. Так, ежегодное снижение заболеваемости, связанной с «пучками» распространения инфекции, по оценкам, составило 26% [*22*, неопубликованные данные департамента здравоохранения г. Нью-Йорка, 1997 г.].

Ограниченное число репрезентативных исследований, проведенных в развивающихся странах, подтвердило, что доля новых случаев заболевания, связанных с недавним инфицированием, может колебаться от 29 до 48% [*23–26*]. Эффективная химиотерапия позволяет быстро сократить количество подобных случаев. В отличие от этого снижение числа больных с реактивацией старых туберкулезных изменений происходит гораздо медленнее и требует более длительного периода. Таким образом, на основании теоретических данных можно считать вполне возможным контролировать заболеваемость туберкулезом даже в развивающихся странах. Подобный прогноз основан на опыте.

Заболеваемость туберкулезом остается на стабильном уровне в развивающихся странах, не наладивших должным образом эффективную противотуберкулезную химиотерапию [*11*]. В противоположность этому быстрое снижение показателей заболеваемости туберкулезом отмечается в развивающихся странах мира, сумевших организовать действенную противотуберкулезную службу. Так, в Пекине за период с 1986 по 1996 г., когда стабильно функционировала система выявления и учета больных туберкулезом, отмечалось ежегодное снижение на 9% числа случаев туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты [*16*]. Эффективная организация и непосредственный контроль за проведением противотуберкулезной химиотерапии на Кубе обеспечили высокие результаты лечения. Наряду с этим число впервые выявленных больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты ежегодно снижалось на 10% на протяжении всех 26 лет наблюдения [*6*]. В Перу заболеваемость туберкулезом ежегодно снижалась на 8% [*5*]. Установлено, что ежегодное сокращение заболеваемости на 8–10% приведет к снижению числа больных туберкулезом наполовину в течение 7 лет. Таким образом, при отсутствии эпидемии ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулезом может быть значительно снижена даже в развивающихся странах.

Борьба с туберкулезом в контексте ВИЧ-инфекции

Эпидемия ВИЧ-инфекции подрывает борьбу с туберкулезом. Тем не менее эффективная противотуберкулезная программа позволяет сохранить контроль над основными показателями туберкулеза (бремя для общества, смертность, распространенность и, возможно, показатель инфицированности) даже в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции. Тем не менее это требует значительно больших усилий и минимального количества ошибок.

ВИЧ-инфекция значительно увеличивает вероятность реактивации латентной туберкулезной инфекции, уже имевшейся у пациента. Кроме того, течение туберкулеза у таких больных отличается быстрым прогрессированием и наклонностью к обширной диссеминации. Поэтому заболеваемость туберкулезом будет неизбежно нарастать в большинстве регионов мира, где инфицированность взрослого населения ВИЧ достигла 5% или более. Тем не менее эффективная программа борьбы с туберкулезом в состоянии затормозить подобное нарастание, а также предупредить все более частое возникновение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Нарастание заболеваемости обусловлено не только прогрессированием туберкулезной инфекции, приобретенной много лет тому назад. Не менее важное значение имеет и то обстоятельство, что каждый такой больной становится источником распространения туберкулеза среди окружающих его контактов, которые также отличаются пониженным иммунитетом. Эпидемии туберкулеза могут приобретать взрывной характер в тех районах мира, где ВИЧ-инфекция стала эндемичной. Нарастание заболеваемости туберкулезом будет гораздо более ограниченным в странах с эффективно действующей противотуберкулезной службой [*27*].

Опыт Объединенной Республики Танзании обнадеживает в этом отношении. Эта страна находится в самом центре серьезной эпидемии ВИЧ-инфекции. Несмотря на это, по данным систематически проводимых обследований в течение последних 15 лет, риск туберкулезной инфекции остается стабильным и даже отмечается некоторая тенденция к его снижению (на 2% в год) [*28*]. Отмеченные данные позволяют считать, что эффективная программа борьбы с туберкулезом, обеспечивающая быструю диагностику и успешное лечение, способна ограничить вторичное инфицирование и сократить заболеваемость.

Теоретические предпосылки позволяют считать, что профилактическая химиотерапия у лиц, инфицированных как ВИЧ, так и микобактериями туберкулеза, может существенно ограничить влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на эпидемиологические показатели туберкулеза. Однако подавляющее большинство людей в развивающихся странах не знают о своем инфекционном статусе. Кроме того, вполне естественными представляются и трудности, связанные с назначением профилактической химиотерапии лицам с отсутствием клинических симптомов заболевания (см. главу 51 «Какова роль химиотерапии латентной туберкулезной инфекции в программе борьбы с туберкулезом?»). В силу отмеченных обстоятельств практическое применение профилактической химиотерапии у данных контингентов лиц становится результатом их личной инициативы, а не мероприятием общественного здравоохранения.

Опыт г. Нью-Йорк продемонстрировал возможность контролировать вспышку туберкулеза даже в условиях распространения ВИЧ-инфекции и в районе со значительной частотой множественной лекарственной устойчивости [*4*]. Этого удалось достигнуть благодаря следующему: обеспечению быстрой диагностики, проведению высококачественного лабораторного исследования, использованию стандартизированных схем химиотерапии под обязательным непосредственным наблюдением, а также соблюдению строгого когортного учета и отчетности по каждому диагностированному случаю туберкулеза. Кроме того, были предприняты меры по предотвращению распространения туберкулеза в больницах (см. главу 65 «Что представляет собой нозокомиальная передача туберкулеза и как можно ее предотвратить?»). Тем не менее следовало учитывать, что распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослых жителей г. Нью-Йорка не превышает 3%, в то время как в некоторых странах Африки более 30% взрослого населения являются носителями вируса иммунодефицита человека.

Заключение

Контроль является более скромной целью, чем ликвидация, устранение или искоренение. О ликвидации, согласно общепринятому определению, говорят при обнаружении одного нового случая заболевания на 1 млн населения в год или при распространенности туберкулезной инфекции менее чем у 1% всего населения [*29*]. Подобное положение может быть достигнуто в некоторых развитых странах даже без дополнительных усовершенствованных технологий уже через 20–50 лет. Однако этому препятствует непрерывная миграция и сохраняющийся высокий уровень распространенности туберкулеза во многих странах. Необходимы согласованные усилия для обеспечения контроля туберкулеза во всех странах. Применение термина «искоренение» оправдано только в отношении очень немногих заболеваний, которые уже нигде не возникают и меры контроля над которыми становятся ненужным. Туберкулез в настоящее время не может рассматриваться как кандидат на искоренение.

Таким образом, ответ на вопрос: «Возможно ли держать туберкулезом под контролем?» должен быть утвердительным. Контроль вполне осуществим, если строго следовать научным принципам, проводить эффективные клинические и организационные мероприятия, а также осуществлять и координированные усилия как в самом секторе здравоохранения, так и вне его. Борьба с туберкулезом – это победоносная битва.

Литература

1. McKeown T. *The Role of Medicine.* Princeton, Princeton University Press, 1979.
2. Frieden TR. Tuberculosis control and social change. *American Journal of Public Health*, 1994, 84:1721–1723.
3. Styblo K, Bumgarner JR. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. In: *Progress report 1991.* The Hague, Tuberculosis Surveillance Research Unit:60–72.

4. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
5. Suarez P et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive controleffort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
6. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962–97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.
7. Tuberculosis in a rural population in South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1975, 50:90–106.
8. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
9. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
10. Dye C et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29:558–564.
11. Trends in the prevalence and incidence of tuberculosis in South India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:142–157.
12. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.
13. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
14. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
15. Fujiwara PI et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Archives of Internal Medicine*, 1997, 157:531–536.
16. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
17. Styblo K. Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11:S339–S346.
18. Neuenschwander BE et al. Trends in the prevalence of infection with Mycobacterium tuberculosis in Korea from 1965 to 1995: an analysis of seven surveys by mixture models. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:719–729.
19. Heldal E et al. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, reinfection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:300–307.
20. *Tuberculosis information summary — 1999.* New York, New York City Department of Health, 2000.
21. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.

22. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
23. Diaz R et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994 — June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:743–750.
24. Yang ZH et al. DNA fingerprinting and phenotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients in Tanzania. *Journal of Clinical Microbiology*, 1995, 33:1064–1069.
25. Garcia-Garcia M et al. The role of core groups in transmitting Mycobacterium tuberculosis in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12–17.
26. Wilkinson D et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of Mycobacterium tuberculosis in rural Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 1997, 2:747–753.
27. Cantwell MF, Binkin NJ. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and national tuberculosis control program quality. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:220–226.
28. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983–1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.
29. Styblo K. Eradication of tuberculosis in developed countries in the HIV era. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:58–64.

70. Способно ли эффективное выявление и лечение случаев туберкулеза предотвратить и снизить частоту лекарственной устойчивости в обществе?

М. Равильоне (M. Raviglione)[1]

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) изучалась ВОЗ в 35 странах мира в период 1994–1997 гг. При этом была четко установлена зависимость частоты этого явления от качества и выполнения программы борьбы с туберкулезом, принятой в соответствующей стране [*1*]. Выделены страны с «хорошим» и с «плохим» противотуберкулезным контролем. К первой из таких категорий отнесены страны, применяющие стратегию химиотерапии DOTS на всей своей территории или не менее чем на ее трети, либо с распространенностью туберкулеза менее 10 на 100 000 населения. Ко второй категории причислены страны, не применяющие стратегию DOTS совсем или использующие ее менее чем на трети своей территории. Сравнение показало, что в странах с хорошо организованным противотуберкулезным контролем МЛУ-ТБ отмечается достоверно реже, чем в регионах с плохим контролем (1,6 и 3,9% соответственно; $p<0,05$). Привлекло внимание также и то обстоятельство, что в странах с хорошо организованным контролем частота МЛУ-ТБ среди ранее лечившихся пациентов была ниже, чем среди больных с впервые выявленным туберкулезом (7,7 и 17% соответственно; $p<0,05$). Наряду с этим исходная МЛУ-ТБ у впервые выявленных и ранее не лечившихся больных одинаково часто встречалась в странах с хорошим и плохим противотуберкулезным контролем.

Второе исследование было посвящено изучению взаимосвязи между выполнением программ борьбы с туберкулезом и распространенностью лекарственной устойчивости. Оно проводилось в странах, где можно было получить достоверные сведения о распространенности лекарственной устойчивости и результатах лечения больных [*2*]. При этом эффективность лечения рассматривалась как наиболее точное отражение качества выполнения программы борьбы с туберкулезом. Результаты этого исследования выявили обратную пропорциональную зависимость между эффективностью химиотерапии и распространенностью МЛУ-ТБ. Действительно, в странах с высокой эффективностью химиотерапии отмечен статистически более низкий уровень лекар-

[1] Координатор Стратегии борьбы с туберкулезом и проведение мероприятий Отдела борьбы с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

ственной устойчивости ($r^2 = 0,5$; $p = 0,003$). Распространенность МЛУ-ТБ на момент проведения исследования все же оставалась весьма значительной (2–3%) в некоторых странах (Перу, Вьетнам), где эффективность химиотерапии была достаточно высокой. Объяснением этого могло служить персистирование микобактерий с МЛУ-ТБ у больных, начавших лечение по менее совершенной программе, применявшейся до внедрения стратегии DOTS.

Приведенные наблюдения подтверждают тот факт, что надежный контроль туберкулеза, достигаемый при эффективном выполнении стратегии DOTS, снижает до минимума вероятность возникновения МЛУ-ТБ в тех регионах, где эта стратегия еще не внедрена. Страны Африки, в частности Бенин, Ботсвана и Кения, начали применять рифампицин при стандартизированной краткосрочной химиотерапии одновременно с внедрением эффективной программы борьбы с туберкулезом в 1983, 1986 и 1993 гг. соответственно. Благодаря этому ими достигнуты хорошие результаты лечения и сведена к минимуму частота развития МЛУ-ТБ. Точно так же некоторые страны Латинской Америки (Чили, Куба, Уругвай), в которых уже традиционно действовали эффективные программы борьбы с туберкулезом, добились высоких результатов лечения больных туберкулезом при очень низкой частоте МЛУ-ТБ. В противоположность этому в таких странах, как Кот-д'Ивуар, Доминиканская Республика, Эстония, Латвия, Российская Федерация и Таиланд, где широкое применение рифампицина было начато задолго до внедрения программы DOTS, значительную распространенность приобрела МЛУ-ТБ. Таким образом, надежный противотуберкулезный контроль предупреждает развитие МЛУ-ТБ. Однако ситуация может иметь существенные особенности в регионах, где МЛУ-ТБ уже стал встречаться часто.

Согласно существующему мнению, широкое применение во всей стране стандартных схем химиотерапии, рекомендованных ВОЗ и IUATLD, приведет к постепенному снижению частоты МЛУ-ТБ. Действительно, многие такие больные могут быть излечены (25–30% случаев), в том числе и благодаря естественному процессу спонтанной санации, а некоторые быстро погибнут и перестанут быть источником распространения лекарственно устойчивых микобактерий. Наблюдения, проведенные в США [*3*], показали, что значительная часть больных с первичной МЛУ-ТБ может быть излечена и тем самым исключена из числа источников инфекции. Однако продолжительность периода, когда такие пациенты представляют опасность инфицирования окружающих, весьма велика. Поэтому ни в коей мере не является оправданным предположение, что значительное число больных туберкулезом с МЛУ-ТБ быстро излечиваются или умирают и прекращают распространять инфекцию. Подобное заключение было сделано на основании наблюдений, проведенных в США, где дорогие индивидуализированные схемы лечения и хирургические вмешательства более доступны, чем в большинстве других стран. В развивающихся странах количество таких больных, получающих стандартные курсы краткосрочной химиотерапии в рамках DOTS, гораздо многочисленнее. Как установлено, большинство больных туберкулезом с устойчивостью к изониазиду или стрептомицину могут быть излечены при применении стандартных схем химиотерапии препаратами первого ряда, предусмотренными программами. Неэффек-

тивность 6-месячных курсов лечения при устойчивости к изониазиду отмечена всего в 1% случаев, а частота рецидивов – в 11% [*4*]. Столь же небольшая частота неудач лечения (0–2%) была отмечена при 6-месячной или более продолжительной химиотерапии в клинических испытаниях у больных с устойчивостью либо к изониазиду, либо к стрептомицину [*5*].

Последние сведения по данной проблеме были опубликованы ВОЗ на основании контролируемых исследований, проведенных в рамках выполнения национальных программ по туберкулезу. Они показали, что эффективность стандартных краткосрочных схем химиотерапии при устойчивости к одному из противотуберкулезных препаратов (за исключением рифампицина) лишь весьма незначительно уступает результатам лечения больных при полностью сохраненной лекарственной чувствительности. В Перу химиотерапия препаратами первого ряда обеспечила излечение 90% (1029 из 1145) больных при сохраненной лекарственной чувствительности и 87% (105 из 121) при устойчивости к одному из препаратов ($p = 0{,}27$). Соответствующие показатели при лечении больных в Республике Корея равнялись 85% (1668 из 1968) и 80% (104 из 129; $p = 0{,}11$). Приведенные данные подтверждают, что стандартные схемы краткосрочной химиотерапии способны излечить подавляющее большинство больных с лекарственной устойчивостью к одному из противотуберкулезных препаратов. В противоположность этому эффективность лечения больных туберкулезом оказывается значительно ниже при лекарственной устойчивости возбудителя к рифампицину или же при множественной лекарственной устойчивости. Так, в Перу и в Республике Корее эффект химиотерапии удалось отметить соответственно в 58 и 56% случаев при лечении больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Эти показатели были достоверно ниже, чем при лечении больных с монорезистентностью возбудителя ($p < 0{,}001$ по обеим странам).

Результаты химиотерапии впервые выявленных случаев туберкулеза с МЛУ-ТБ были изучены в шести территориях мира (Доминиканская Республика, Гонконг (Специальный административный район Китая), Италия, Перу, Республика Корея и Ивановская область Российской Федерации). Эффект лечения отмечен в среднем у 52% больных, неудачи – у 21%; показатель смертности был обычно ниже 10% [*6*]. Таким образом, определенный успех может быть достигнут при стандартной химиотерапии препаратами первого ряда даже у больных с первичной МЛУ-ТБ, хотя частота неудач весьма высока. Остается нерешенным вопрос, можно ли говорить о ликвидации МЛУ-ТБ при эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ-ТБ, равной 50%, при значительном числе неудач и сравнительно невысокой смертности.

Конкретный ответ на поставленный вопрос может дать анализ национальных тенденций распространенности МЛУ-ТБ в условиях четкого выполнения стратегии DOTS. В настоящее время получено сравнительно немного соответствующих сведений из развивающихся стран, но подходящей иллюстрацией могут служить материалы исследований в Республике Корее [*7–9*]. Общее количество оценочных случаев лекарственной устойчивости в этой стране мед-

ленно снижалось в период от 1965 по 1980 г. Этот процесс стал быстрее протекать в период с 1980 по 1985 г. При этом число больных с МЛУ-ТБ возрастало в период с 1975 по 1985 г., но затем стало снижаться в период с 1990 по 1995 г. Снижение общего числа зарегистрированных больных с лекарственной устойчивостью, а также уменьшение количества больных с МЛУ-ТБ совпало с быстрым повышением эффективности химиотерапии в Республике Корее, наиболее выраженным в период с 1980 по 1985 г. Приведенных данных еще недостаточно для того, чтобы говорить о возможности реверсии МЛУ-ТБ при интенсивной химиотерапии препаратами первого ряда в рамках эффективной противотуберкулезной программы. Тем не менее эти материалы подтверждают, что эффективное лечение снижает частоту МЛУ-ТБ, предотвращая возникновение новых случаев множественной лекарственной устойчивости.

Тенденции в развитии лекарственной устойчивости были изучены также в Алжире [*10*]. Частота лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом в этой стране снизилась за период 1965–1990 гг. с 15 до 5,2%, а среди повторно лечившихся – с 81,9 до 21%. Это снижение совпало с двумя важными изменениями в подходе к химиотерапии туберкулеза: во-первых, с введением стандартных схем лечения в конце 1960-х годов и, во-вторых, с применением рифампицина в 1980 г. Однако из-за отсутствия сведений о предыдущих тенденциях осталось неясным, имело ли бы место подобное снижение без изменений в химиотерапии. Тенденции в динамике показателей МЛУ-ТБ могли быть прослежены только в отношении повторно леченных больных туберкулезом. Заметные сдвиги этих показателей отсутствовали. Количественные и процентные показатели МЛУ-ТБ оставались стабильными (11 и 11,5% соответственно) как в период 1980–1985 гг., так и в период 1986–1990 гг.

Таким образом, опыт Алжира и Республики Кореи показал, что распространенность МЛУ-ТБ может быть уменьшена, но не ликвидирована, даже при использовании правильно назначенной схемы химиотерапии препаратами первого ряда. Недавнее исследование, проведенное в Бобо-Диуласо, Буркина-Фасо, показало, что внедрение краткосрочных схем химиотерапии, проводившихся с 1989 г. под строгим непосредственным наблюдением, способствовало тому, что распространенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (в том числе и к рифампицину) в 1992–1994 гг. стала отмечаться заметно реже, чем в период 1978–1986 гг. К сожалению, в работе не приведены сведения и о МЛУ-ТБ [*11*].

Возможность быстрого преодоления множественной лекарственной устойчивости при туберкулезе подтвердили результаты исследований, проведенных в г. Нью-Йорке [*12*]. Внедрение эффективных методов контроля привело к тому, что за период с 1991–1992 по 1994 г. общее число больных с МЛУ-ТБ сократилось почти наполовину (44%). За период с 1992 по 1997 г. это сокращение достигло более 85%. К числу таких эффективных методов контроля относилось, прежде всего, непосредственное наблюдение за регулярным приемом противотуберкулезных препаратов, позволившее удостовериться в полноценности и завершенности назначенной химиотерапии. Важное значение имели противоэпидемические мероприятия в местах скопления больных, например в больни-

цах, тюрьмах и приютах для бездомных, а также адаптация адекватных схем химиотерапии, пригодных для лечения больных как с сохраненной чувствительностью возбудителя, так и при множественной лекарственной устойчивости (назначение препаратов резервного ряда для обеспечения максимального эффекта лечения).

Опыт г. Нью-Йорка можно суммировать следующим образом. Правильно организованная химиотерапия препаратами первого ряда увеличивает частоту излечения больных с сохранной лекарственной чувствительностью, она как бы «закрывает кран» и препятствует возникновению приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Тем самым сокращается вероятность распространения штаммов с МЛУ-ТБ и соответственно количество новых больных с первичной МЛУ-ТБ. Кроме того, больные с уже сформировавшейся МЛУ-ТБ могут быть излечены при использовании резервных противотуберкулезных препаратов («опорожнение резервуара»). Эти методы в сочетании с мерами контроля инфекции в больничных условиях обеспечивают наглядное снижение распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Не вызывает никаких сомнений то обстоятельство, что без использования противотуберкулезных препаратов резервного ряда не удастся обеспечить излечение более чем 50% больных с МЛУ-ТБ. Если же достаточно высокая эффективность лечения таких больных не будет достигнута, то вряд ли можно будет рассчитывать на быстрое прекращение трансмиссии штаммов микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью и на устранение туберкулезной инфекции в течение немногих лет.

Суммируя информацию, имеющуюся в настоящее время, можно особо отметить роль эффективных схем краткосрочной химиотерапии больных туберкулезом. Они позволяют снизить до минимума частоту лекарственной устойчивости, если осуществляются в приемлемой для пациента форме и обеспечивают излечение. Однако схемы химиотерапии, проводимые в рамках стратегии DOTS, не в состоянии быстро изменить ситуацию с МЛУ-ТБ, если она уже сформировалась и стала серьезной проблемой. Эффективность химиотерапии остается решающим фактором в устранении мультирезистентности. Высокая частота излечения больных как с чувствительными, так и с лекарственно-устойчивыми случаями туберкулеза служит предпосылкой того, что развитие МЛУ-ТБ будет все более редким. Излечение больных с сохраненной лекарственной чувствительностью предотвратит возникновение МЛУ-ТБ и соответственно появление «первичной» мультирезистентности. Наряду с этим повышение эффекта химиотерапии больных с уже существующей МЛУ-ТБ устранит источник распространения такой инфекции в сообществе.

Литература

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994–1997.* Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229).
2. Raviglione M.C. DOTS and multidrug-resistant tuberculosis. In: Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis.* Dordrecht, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2000:115–131.
3. Telzak E.E. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 33:907–911.
4. Coates ARM, Mitchison DA. The role of sensitivity tests in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1983, 58:110–114.
5. Mitchison D.A., Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:423–430.
6. Espinal M.A. et al. Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
7. Hong Y.P. et al. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:27–36.
8. Kim S.J., Bai S.H., Hong Y.P. Drug-resistant tuberculosis in Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:302–308.
9. Espinal M. et al. Rational "DOTS Plus" for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.
10. Chaulet P. Tuberculose et transition epidemiologique: le cas de l'Algerie. [Tuberculosis and epidemiological transition: the case of Algeria.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1993, 4:181–187.
11. Ledru S. et al. Impact of short-course therapy on tuberculosis drug resistance in South-West Burkina Faso. Tubercle and Lung Disease, 1996, 77:429–36.
12. Frieden T.R. et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.

71. Что служит показателями эффективности программы борьбы с туберкулезом?

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[1],
Т. Фриден (T. Frieden)[2]

Показатели позволяют измерить и оценить течение процесса, его исходы или его влияние. Они определяют обязательные элементы, необходимые для проведения мероприятий, распространенность и качество этих мероприятий, а также результаты. Эти показатели должны быть ограничены «маркерами» наиболее важных элементов программы. Поскольку эпидемиологические показатели (воздействия) изменяются весьма медленно и с трудом поддаются измерению, то обычно для оценки течения процесса и его результатов пользуются техническими (операционными) показателями процесса.

Показатели процесса

Первоочередная цель противотуберкулезной программы состоит в выявлении и излечении опасных в инфекционном плане случаев туберкулеза, чтобы снизить возможность передачи инфекции, заболеваемость и смертность. Для достижения этих целей программы необходимо следующее: квалифицированный персонал, обеспечение противотуберкулезными препаратами, налаженная микроскопическая служба в сети медицинских учреждений общего профиля, а также общедоступная для всего населения лабораторная служба. Административные аспекты являются крайне важными показателями процесса. К их числу относятся факторы, обеспечивающие активность выполнения программы. Это доля населения, охваченная программой, доля задействованных лечебных учреждений, рекомендуемая политика для выявления больных и их лечения. К числу административных факторов относятся также обеспеченность лекарственными препаратами, наличие квалифицированного и специально обученного персонала, регулярность и частота контрольных обследований, полнота учета и отчетности. Административному контролю подлежит, кроме того, качество всей выполняемой работы, например, точность и достоверность бактериоскопических исследований мазков мокроты, частота подтверждения диагноза туберкулеза легких положительными результатами бактериоскопии мазков

[1] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).
[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

(последний показатель отражает использование бактериоскопии при диагностике туберкулеза). Другим важным показателем служит количество больных, идентифицированных как «с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты» по данным лабораторного журнала, в сопоставлении с их количеством, зарегистрированным клиническими регистрами как больные туберкулезом, получающие противотуберкулезную терапию.

Показатели результатов

Основной показатель результативности программы – это доля излеченных больных туберкулезом среди всех лиц с диагнозом ТБ, анализируемая для когорт больных. Поскольку основным (и нередко единственным) критерием излечения принято считать данные бактериологических исследований (а в большинстве стран это только бактериоскопия мазков мокроты), то данный критерий используют преимущественно при анализе результатов у вновь выявленных больных туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Именно подобные больные с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты являются наиболее опасными источниками распространения туберкулезной инфекции. Некоторые больные полностью завершают назначенную им схему химиотерапии с выраженным улучшением по клиническим характеристикам, но без бактериологического подтверждения излечения. Эта часть пациентов, которая должна быть весьма небольшой, обозначается как «завершившие химиотерапию». Общее количество излеченных и завершивших химиотерапию составляют долю так называемых успешно леченных. Индикатором эффективной противотуберкулезной программы служит показатель успешно леченных, равный не менее чем 85% от общего количества больных, начавших химиотерапию. Исключением считаются регионы с высоким распространением ВИЧ-инфекции, где не менее 10% таких больных умирают еще до завершения курса противотуберкулезной химиотерапии обычно от причин, не связанных с туберкулезом. Поэтому достижение 85% уровня успешного лечения туберкулеза в регионах значительного распространения ВИЧ-инфекции практически нереально. Показатель излечения/завершения химиотерапии, а также частота выявления больных остаются основными индикаторами эффективности при мониторинге программы борьбы с туберкулезом.

Имеются также дополнительные показатели эффективности работы программы. К их числу относится, прежде всего, доля неудач лечения (обычно не превышающая 1–2% преимущественно из-за несоответствующих схем химиотерапии или лекарственной устойчивости), доля досрочно прервавших терапию (при хорошо действующей программе не должна превышать 5%), переведенных (часто в связи с переменой места жительства, миграцией) с отсутствием сведений о результатах лечения, смерти больных от любых причин (поздняя диагностика туберкулеза, ВИЧ/СПИД и другие не связанные с туберкулезом причины). Аналогичные критерии используются при анализе повторно леченных групп больных, отдельных пациентов с рецидивами и других боль-

ных, не завершивших первоначальный курс химиотерапии по самым различным причинам.

Показатели результатов химиотерапии должны быть применены ко *всей* когорте анализируемых больных. Формирование такой когорты обычно охватывает 3 месяца, а анализ полученных результатов проводится после завершения полного курса лечения, обычно через 1 год после формирования когорты. Наиболее ранним отражением результативности лечения (показатель излечения/завершения лечения) является соотношение между исходным количеством больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты и ставших больными ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты после 2–3 мес лечения (показатель конверсии мазков мокроты). Этот индикатор отражает способность программы удерживать больных и продолжать их лечение, проводить повторные бактериоскопические исследования мазков мокроты в процессе химиотерапии и благодаря этому снижать массивность бактериальной популяции у больных.

Вторым по важности приоритетом программы является выявляемость инфекционных случаев заболевания, нуждающихся в проведении противотуберкулезной химиотерапии. Технически это осуществляется с помощью бактериоскопического исследования мазков мокроты в основном среди амбулаторных больных, посещающих учреждения общей медико-санитарной помощи. Основными показателями при этом считаются, во-первых, число вновь выявленных инфекционных случаев заболевания, представленных как процент к ожидаемой заболеваемости (частота выявления случаев заболевания). Во-вторых, это процент подозрительных на туберкулез амбулаторных пациентов, обследованных методом бактериоскопии мазков мокроты, и процент случаев заболевания ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты среди них. Заболеваемость может быть установлена только округленно на уровне всей страны (с учетом результатов определения распространенности туберкулезной инфекции, смертности и точности учета), но не на уровне округа или района. Соотношение между количеством пациентов, обследованных амбулаторно методом бактериоскопии мазков мокроты, и количеством зарегистрированных новых больных с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков полезнее и практически удобнее проводить на уровне лечебного центра или на районном уровне.

Дополнительными показателями, отражающими деятельность по выявлению больных, являются следующие: количество пациентов, подвергнувшихся диагностическому обследованию в связи с подозрением на туберкулез, доля обследованных диагностированных и направленных на лечение контактов с больными туберкулезом.

Показатели воздействия

Эффективность программы и ее воздействие на эпидемиологическую ситуацию оценивается снижением показателей смертности, болезненности и передачи инфекции [*1*]. Снижение показателя смертности от туберкулеза можно

проследить по регистрируемым причинам смерти и их изменениям на протяжении нескольких лет. Однако эти сведения далеко не всегда доступны и весьма часто могут быть неточными. Поэтому происходящие сдвиги показателя смертности удается установить только при анализе данных за несколько лет. Более надежным показателем, отражающим воздействие на смертность, является снижение количества больных, умерших в процессе проведения химиотерапии. Эти сведения обычно имеются в лечебных учреждениях.

Снижение распространенности туберкулезной инфекции в обществе можно определить непосредственно с помощью периодически повторяющихся массовых обследований населения. Однако подобные обследования связаны с немалыми трудностями и затратами. Косвенным показателем уменьшения распространенности туберкулезной инфекции может служить снижение количества случаев туберкулеза с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты, выявляемых лечебными учреждениями общей медицинской сети. Косвенным показателем также является устойчивая тенденция к снижению количества зарегистрированных больных при условии, что эта регистрация проводится стабильно и однотипно. Снижение распространенности отражает уменьшение трансмиссии инфекции, которую можно оценить по инфицированности детского населения. Для этого необходимо каждые 5 лет проводить повторные массовые обследования. Исследования по распространенности туберкулезной инфекции (инфицированность) позволяют установить ежегодный риск заражения туберкулезом и тенденции этого явления.

Снижение показателя заболеваемости туберкулезом определить весьма трудно, поскольку его величина определяется такими техническими моментами, как выявление новых случаев заболевания и их регистрация. При стабильном уровне выявления больных приоритетную роль в показателях заболеваемости приобретает регистрация. Максимальный уровень ежегодного снижения заболеваемости и трансмиссии может достигать 12–15%. Это рассматривается как результат хорошего выполнения противотуберкулезной программы (например, Германия, Нидерланды, г. Нью-Йорк). В развивающихся странах очень хорошим показателем является ежегодное снижение заболеваемости на 7–10%, достигнутое в Бразилии/Рио-Гранде-де-Сул, Перу, Чили и на Кубе [*2–6*]. Снижение трансмиссии проявляется прежде всего более быстрым снижением заболеваемости у детей, молодежи, а также изменением возрастного и полового состава вновь выявленных больных туберкулезом. Зарегистрированные случаи заболевания туберкулезом и туберкулезным менингитом у детей в возрасте до 5 лет отражают снижение передачи туберкулезной инфекции, а также протективное действие вакцинации БЦЖ. При постоянном и высоком уровне вакцинации это отражает благоприятное влияние программы на передачу туберкулеза.

Распространенность лекарственной устойчивости, в особенности множественной лекарственной устойчивости, является дополнительным показателем, отражающим отрицательное влияние плохо выполняемой или некачественной программы борьбы с туберкулезом. Высокая частота множественной лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных (первичная

мультирезистентность) существенно снижает эффективность химиотерапии, увеличивает число неудач лечения и количество умерших. Тем самым увеличиваются показатели смертности, повышается распространенность и трансмиссия инфекции.

Литература

1. Rieder H.L. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
2. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
3. Frieden T.R. et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
4. Suarez P.G. et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–478.
5. Rodriguez Cruz R. *Tuberculosis control programme*. Cuba, World Health Organization, 1992 (document WHO/TB/93.172).
6. Cauthen G.M., Pio A., ten Dam H.G. *Annual risk of tuberculosis infection*. Geneva, World Health Organization, 1988 (document WHO/TB/88.154).

72. Каковы примеры эффективных программ борьбы с туберкулезом?

М. Равильоне (M. Raviglione)[1], *Т. Фриден (T. Frieden)*[2]

Программа борьбы в туберкулезом может быть признана эффективной, если она обеспечивает выявление не менее 70% всех впервые заболевших лиц, в мокроте которых микобактерии туберкулеза определяются методом бактериоскопии, при излечении не менее 85% из них. Подобная противотуберкулезная программа предотвращает возникновение лекарственной устойчивости возбудителя и его распространение, при условии, что больные-бактериовыделители будут выявляться незамедлительно и получать соответствующую химиотерапию. Однако более точное и правильное определение эффективности противотуберкулезной программы должно основываться на способности подобной программы в итоге остановить распространение туберкулезной инфекции. Результат снижения подобной трансмиссии должен выразиться в прогрессирующем снижении заболеваемости туберкулезом вплоть до ликвидации туберкулеза как серьезной проблемы общественного здравоохранения. Достижение указанных параметров будет нереальным даже при излечении 85% всех учтенных больных, если при этом не будет обеспечено достаточно полное и своевременное выявление новых случаев заболевания.

Эффективная программа борьбы с туберкулезом, способная обеспечить достижение указанных параметров, должна предоставить соответствующие руководства и обеспечить обучение, а также обладать необходимыми ресурсами. Приоритет в борьбе с туберкулезом при этом следует отдавать выявлению и лечению источников туберкулезной инфекции. Такая программа осуществляет как контроль самого процесса, так и необходимую коррекцию мероприятий. Эффективность работы программы оценивается опосредованно в плане воздействия на смертность, болезненность и передачу инфекции. Качество программы можно оценивать также и непосредственно, учитывая случаи смерти, излечение и охват.

Уже к началу 2002 г. около 155 стран мира приняли стратегию борьбы с туберкулезом, рекомендованную ВОЗ. Однако только 102 из них обеспечили полный охват населения, который мог гарантировать потенциальную доступность медицинской помощи всем жителям страны. Кроме того, только 15 стран достигли

---

[1] Координатор Стратегии борьбы с туберкулезом и проведение мероприятий Отдела борьбы с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения, Женева (Швейцария).

[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

к началу 2002 г. глобальных целей, намеченных ВОЗ. Еще 54 другие страны достигли такого уровня, когда выявляются не менее 50% вновь заболевших туберкулезом и излечиваются от него не менее 70% выявленных больных [*1*].

Вероятно, одним из лучших последних примеров страны с эффективной программой борьбы с туберкулезом является Перу. После внедрения рекомендованной ВОЗ стратегии борьбы с туберкулезом Перу уже в 1995 г. достигла глобальных целей, установленных ВОЗ, и с тех пор поддерживает их выполнение. Уже в 1999 г. число вновь выявленных случаев туберкулеза превысило 90%, а число успешно леченных среди больных, выявленных в 1998 г., также достигло 90%. Не менее важной является современная тенденция к снижению числа выявляемых новых случаев туберкулеза, хотя после внедрения программы в первые два года (в 1991 г.) имело место выраженное увеличение числа зарегистрированных новых случаев заболевания. Примечательно, что происходящее в настоящее время ежегодное снижение количества вновь зарегистрированных больных, достигшее 7,5%, происходит наряду с 10-кратным увеличением усилий по их выявлению. При сравнении с данными предыдущих лет можно заключить, что внедрение программы и ее выполнение только за период с 1991 по 1999 г. позволили сократить число лиц, заболевших туберкулезом, на 16% и предотвратить смертельные исходы от этой инфекции в 70% случаев [*2*]. Эти результаты были достигнуты благодаря таким организационным мероприятиям, как децентрализация диагностики и ее проведение в нескольких хорошо оборудованных лечебных центрах по всей стране, а также благодаря эффективной химиотерапии, проводимой под непосредственным наблюдением. Результатом стало излечение более 90% бактериовыделителей и снижение до минимального уровня числа безрезультатности терапии.

Службы здравоохранения в Перу были оборудованы необходимыми средствами диагностики, а персонал прошел первичное и повторное обучение особенностям ведения больных туберкулезом. Снабжение противотуберкулезными препаратами было бесперебойным. Адекватная система информации обеспечивала мониторинг за выполнением программы, за результатами мер по ее коррекции, а также информационную кампанию и настороженность в отношении туберкулеза на всех уровнях общества. Программа борьбы с туберкулезом находила полную поддержку правительства. Мониторинг на местном уровне был стандартным, наряду с этим важное значение придавали локальным особенностям в показателях (например, запаздыванию диагностики, случаям неэффективности лечения, частоте диагностики только по клинической симптоматике). Адекватная система контроля была внедрена и поддерживалась все эти годы как на общенациональном уровне, так и в отдельных регионах. Этот опыт вполне приемлем при организации эффективного контроля туберкулеза в развивающихся странах.

Подобные успешные противотуберкулезные программы были внедрены и в других странах Латинской Америки, например, в Чили, Уругвае, на Кубе, а также во Вьетнаме и Марокко. Другие программы, обеспечившие высокую эффективность лечения больных, были осуществлены в Бенине, Китае, Камбодже, Никарагуа, Малави и в Объединенной Республике Танзании [*3–10*]. Одна-

ко в этих странах пока еще не отмечено заметного снижения общенациональных показателей заболеваемости, которые можно было бы объяснить результатами усилий по выполнению программы.

Одной из наилучшим образом документированных программ в развивающихся странах является программа борьбы с туберкулезом, принятая в Пекине (Китай) [*11*]. Эта программа предусматривала непосредственное наблюдение за приемом противотуберкулезных препаратов, проводившееся начиная с 1979 г. Четко прослеженные положительные сдвиги за период 1979–1990 гг. выразились постоянно нарастающим снижением числа больных туберкулезом (на 87%), летальных исходов (снижение на 80%), а также числа хронических случаев заболевания. Частота лекарственной устойчивости оставалась на минимальном уровне. Одним из интересных аспектов этой программы была политика систематических и независимых проверок, действительно ли химиотерапия проводится под надлежащим непосредственным контролем.

Отражением эффективного контроля туберкулезной инфекции является очень низкое количество новых случаев заболевания (показатель заболеваемости) во многих странах Европы и в США [*1*]. Строгая система учета, принятая в США, установила четкие стандарты для обслуживания и проведения особых мероприятий в отношении ВИЧ-инфицированных лиц и недавних иммигрантов. Специальные меры по контролю туберкулеза предусмотрены, прежде всего, в местах скученного проживания. Они в основном и позволили преодолеть тенденцию к нарастанию туберкулеза в период с середины 1980-х годов по 1992 г. [*12*]. Одним из лучших образцов эффективных программ борьбы с туберкулезом с США может служить программа, проводившаяся в г. Нью-Йорке. Число новых случаев заболевания в этом городе резко возросло в период с 1980 по 1992 г., но начало снижаться после принятия пересмотренной программы. Опыт г. Нью-Йорка показал, что частота множественной лекарственной устойчивости при туберкулезе может быстро снижаться даже в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции. На протяжении 6 лет выполнения программы частота множественной лекарственной устойчивости снизилось на 80%, а число случаев туберкулеза среди уроженцев США уменьшилось на 60%. Программа предусматривала строгий контроль за проведением краткосрочной химиотерапии с непосредственным наблюдением за приемом противотуберкулезных препаратов, что обеспечило высокую частоту завершенности лечения. Кроме того, программа включала проведение противоэпидемических мероприятий в местах скученного проживания, в том числе в больницах, приютах для бездомных, исправительных учреждениях. Предусматривалась также адаптация схем химиотерапии для лечения больных с сохраненной чувствительностью и с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [*13*].

Идеальная программа борьбы с туберкулезом не только нацелена на достижение глобальных целей по выявлению и излечению больных туберкулезом, но также обеспечивает *дружеское расположение к больным*, создавая у них ощущение уважения и ценности, которые в свою очередь способствуют дальнейшему увеличению выявления новых случаев заболевания и улучшению эффективности излечения. Кроме того, идеальная программа требует строгой отчетнос-

ти от медицинских работников, которые также вносят свой вклад в выполнение программы и в ее совершенствование. Такая программа обеспечивает непрерывный и точный анализ данных, позволяющий проводить оценку и постоянное усовершенствование ее выполнения. Это создает самоподдерживающуюся обратную связь. Наконец, оптимальная программа способствует эффективному использованию ресурсов, генерирует и документирует экономические возможности и становится рычагом в повышении человеческих и финансовых ресурсов, обеспечивающих длительную устойчивость.

Литература

1. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003.* Geneva, World Health Organization (document WHO/CDS/TB/2003.316).
2. Suarez P.G. et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–78.
3. Gninafon M. The antituberculosis programme of Benin. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:57–58.
4. Perez-Stable E.J., Pedraza R.O. Tuberculosis in Cuba. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:520–523.
5. Arguello L. Results of the tuberculosis control programme in Nicaragua in 1984–1989. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:51–52.
6. Nyangulu D.S., Nkhoma W.N., Salaniponi F.M. Factors contributing to a successful tuberculosis control programme in Malawi. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:45–46.
7. Chum H.J. The Tanzania National Tuberculosis/Leprosy Programme in the face of HIV infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:53–55.
8. Norval P.Y. et al. DOTS in Cambodia. Directly observed treatment with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:44–51.
9. Dye C. et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29: 558–564.
10. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
11. Zhang L.X., Tu D.H., Enarson D.A. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
12. Tuberculosis morbidity — United States, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly* Report, 1998, 47:253–257.
13. Frieden T.R. et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.

73. Что является относительными приоритетами в программе борьбы с туберкулезом и какую активность не следует поддерживать?

Ф. Луэлмо (F. Luelmo)[1],
Т. Фриден (T. Frieden)[2]

Приоритетные факторы программы борьбы с туберкулезом основываются на таких программных ориентирах, как эффективность предпринятых вмешательств и доступность имеющихся ресурсов. Первый из этих приоритетов подразумевает идентификацию, излечение и документирование излечения пациентов, обращающихся за помощью в лечебные учреждения. Обоснованная цель состоит в том, чтобы добиться излечения у 85% вновь выявленных больных туберкулезом легких, в мазках мокроты которых были обнаружены микобактерии туберкулеза. После достижения этой цели программа может быть расширена и ориентирована на выявление большего числа новых случаев заболевания и на более раннем этапе. Эти первоочередные мероприятия могут непосредственно разорвать цепочку передачи туберкулезной инфекции и снизить смертность. Точный и ранний диагноз, бесплатное обеспечение противотуберкулезными препаратами и их регулярный прием, систематический мониторинг последовательно сформированных когорт больных туберкулезом легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты – все эти меры обеспечивают успешное выполнение программы. Для достижения в программе должны быть предусмотрены:

- Организация амбулаторного лечения больных туберкулезом, как впервые выявленных, так и повторно леченных. Организация лечения включает обеспечение руководствами, обучение, обеспечение, регистрацию, исследование мазков мокроты, мониторинг и надзор. Обязательным является непосредственное наблюдение за регулярностью лечения, которое осуществляется децентрализованно. Прием противотуберкулезных препаратов контролируется работниками периферийных медицинских учреждений и добровольцами из общин, которые являются приемлемыми для пациента.
- Организация диагностики, в том числе привлечение лабораторной сети, публикация руководств, обучение, контроль качества, регистрация, мониторинг и надзор.

---

[1] Консультант Программы борьбы с туберкулезом, Женева (Швейцария).
[2] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

- Осуществление диагностики и выявления больных в амбулаторных лечебных учреждениях, включая обучение и мониторинг. К числу этих задач также относится информация населения о доступности бесплатной диагностики туберкулеза и его лечения и необходимости быстрого установления диагноза у лиц с продолжительным кашлем.

Доступность имеющихся ресурсов является вторым из приоритетных ориентиров, указанных выше. Их включение должно быть постепенным при достижении основных задач, способствующих получению удовлетворительных результатов. Среди них имеют значение следующие:

- Улучшение контроля качества противотуберкулезных препаратов.
- Расширение работы по выявлению больных туберкулезом и привлечение к их лечению неправительственных учреждений, а также сектора частной практики.
- Расширение лабораторной сети, проведение посевов и определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза в национальных лабораториях. Использование метода посева для диагностики туберкулеза у больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты при подозрении на туберкулез.
- Написание и распространение руководств по диагностике и лечению туберкулеза у детей, внелегочного туберкулеза, сочетаний туберкулеза с ВИЧ/СПИДом, по туберкулезу в тюрьмах, у мигрантов и других особых категорий населения.
- Контроль и анализ учета, лекарственной устойчивости, сочетаний туберкулеза и ВИЧ-инфекции, туберкулезного менингита у детей, распространенности туберкулезной инфекции и смертности от туберкулеза (если доступны сведения о смертности).
- Непосредственные технические исследования, ориентированные преимущественно на данные эпидемиологии; уточнение факторов риска, предрасполагающих к поздней диагностике, к перерывам и безрезультатности химиотерапии или к летальным исходам. Мониторинг затрат – эффективности мероприятий и усовершенствование обслуживания больных (госпитализация, хирургические операции, система консультаций, специализированная помощь, интеграция с другими мероприятиями, проводимыми в рамках службы общей медико-санитарной помощи).

Наличие ресурсов и особенности эпидемиологии могут диктовать необходимость также и следующих мероприятий:

- Расширенное обследование контактов и групп населения с повышенным риском заболевания туберкулезом с целью диагностики и проведения профилактической химиотерапии. (Это относится в первую очередь к жителям перенаселенных мест, к коллективам с высокой распространенностью туберкулезной инфекции, к ВИЧ-инфицированным, заключенным и лицам, не закончившим курсы химиотерапии в прошлом.)
- Распространение всех методов помощи больным туберкулезом на пациентов, выделяющих лекарственно устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза. Соответствующие мероприятия имеют наиболее важное значе-

ние в территориях с высокой распространенностью первичной мультирезистентности при туберкулезе, со значительным числом лиц с подавленным иммунитетом, а также в местах скопления (приюты для больных СПИДом, тюрьмы, рудники).

Персонал, ресурсы и возможности противотуберкулезной программы, как и системы медико-санитарной помощи, *не должны* использоваться для достижения незначительных и малоперспективных преимуществ для общества.

Некоторые примеры необязательных, несоответствующих или вредных вмешательств

Выявление больных

- Выявление так называемого активного туберкулеза с помощью массового флюорографического обследования населения с помощью микрокадрового флюорографа (см. главу 15 «Какова роль периодических массовых рентгенологических обследований населения в выявлении новых случаев туберкулеза?»).
- Скрининг, проводимый методами рентгенографии, кожных туберкулиновых проб и бактериологии, среди контингентов с низким риском развития туберкулеза (студенты, преподаватели, работники предприятий питания и др.)
- Активное стимулирование работы служб и проведение мероприятий, которые не доступны населению в данный период. Например, стремление выполнять требования программы по химиотерапии туберкулеза при отсутствии необходимых противотуберкулезных препаратов или нерегулярном обеспечении ими, а также при несоответствующей организации противотуберкулезной службы, не способной обеспечить хорошие результаты химиотерапии.
- Использование мобильных формирований, направленных специально на борьбу с туберкулезом, оторванных от постоянно действующих учреждений здравоохранения и от использования их персонала, способного проводить и регулярную химиотерапию вплоть до излечения больного.
- Создание диагностических противотуберкулезных центров, изолированных от учреждений общей медико-санитарной помощи. Большинство больных с симптомами легочного заболевания обращаются в лечебные учреждения общего профиля, не зная о развитии у них туберкулезного процесса.
- Установление диагноза туберкулеза только на основании клинических и/или рентгенологических данных. Невысокая специфичность этих методов приводит к тому, что многие больные без туберкулеза или с уже неактивными туберкулезными изменениями начинают получать ненужное им лечение, подвергаются вредным воздействиям и поглощают необходимые ресурсы.
- Взятие мазков мокроты на анализ в разные следующие один за другим дни, требующие нескольких визитов пациента (3 мазка можно взять за

2 посещения: в медицинском учреждении – рано утром (дома) – в медицинском учреждении).

- Централизованная диагностика туберкулеза или подтверждение этого диагноза только в специализированных учреждениях (например, в противотуберкулезных диспансерах). Большинство больных с симптоматикой легочных заболеваний первоначально обращаются за консультацией в поликлиники и амбулатории больниц общего профиля, центры первичной медико-санитарной помощи и к врачам частной практики.
- Использование при выполнении программы неадекватно сложной технологии, например полимеразной цепной реакции.

Лечение

- Централизованное проведение химиотерапии в специализированных учреждениях. Специализированные учреждения лучше знают туберкулез и обладают более широкими возможностями для его диагностики, но при проведении химиотерапии они теряют из виду многих пациентов из-за отдаленности от места жительства больного. За исключением некоторых городов, эти центральные учреждения должны использоваться только для консультации и для подтверждения диагноза в трудных случаях и лечения осложнений, после устранения которых больных следует по возможности быстрее переводить для продолжения химиотерапии по месту жительства.
- Предложение больному покупать отсутствующие или нерегулярно поступающие противотуберкулезные препараты. Это приводит к монотерапии и к развитию лекарственной устойчивости, а также к потере доверия к медицинской службе и в результате – к неэффективности химиотерапии.
- Пролонгирование химиотерапии. Увеличение продолжительности приема противотуберкулезных химиопрепаратов дает весьма ограниченное преимущество, тем более что вообще отсутствуют убедительные обоснования для увеличения сроков химиотерапии. Отсутствуют какие-либо доказательства того, что более длительная химиотерапия туберкулезного менингита обеспечивает заметные преимущества.
- Дополнительное назначение дорогих витаминов, пищевых добавок, минеральных веществ и других лекарственных средств, если для этого нет специальных показаний. Снижение интоксикации и бактериальной нагрузки приводит к улучшению состояния питания пациента. Питание больного является важным фактором риска при обострении латентной туберкулезной инфекции и переходе ее в активный туберкулезный процесс, однако оно не играет заметной роли при проведении высокоэффективной краткосрочной противотуберкулезной химиотерапии и не изменяет ее результатов. Кормление больных (возможно, и членов его семьи) может, тем не менее, стать хорошим методом привлечения пациента к аккуратному проведению химиотерапии.
- Ежемесячный рентгенологический контроль динамики процесса.

- Использование хирургических масок персоналом лечебных учреждений. Такие маски бесполезны, поскольку они не предохраняют от ингаляции микобактерий туберкулеза. В то же время они отдаляют пациента от медицинского персонала и создают у медицинских работников ложное представление о безопасности.

Мониторинг (включая обследование)

- Мониторинг избыточно большого числа процессов, например, количества пациентов, получающих химиотерапию в каждый промежуток времени. Стандартные показатели (качество диагностики, частота конверсии мокроты, частота излечения, ежегодное количество вновь выявленных больных) вполне информативны, и их не следует перегружать менее важной информацией.
- Всеобъемлющие ежемесячные отчеты. Квартальные отчеты вполне достаточны для точного и эффективного мониторинга.
- Объединение сведений о работе противотуберкулезной службы (квартальные отчеты) с отчетами учреждений общей медико-санитарной помощи. С другой стороны, информация, содержащаяся в квартальных отчетах, должна распространяться максимально широко посредством информационной системы общей медико-санитарной помощи и другими путями.
- Избыточное расходование ресурсов для выполнения пилотных проектов или прикладных научных исследований. Это может привести к тому, что тестируемые вмешательства могут оказаться неприменимыми или недостаточно обеспеченными для их распространения на всю страну.

74. Какое влияние оказала эпидемия ВИЧ-инфекции на эпидемиологию туберкулеза в обществе?

А. Харрис (A. Harries)[1]

ВИЧ-инфекция значительно снижает клеточный иммунитет и в силу этого становится мощным фактором риска развития туберкулеза [*1, 2*]. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологические показатели туберкулеза зависит от того количества населения среди всей популяции, которые одновременно инфицированы как ВИЧ, так и микобактериями туберкулеза или же подвержены повышенной опасности инфицирования ими. Уже в настоящее время около 70% мирового населения, являющихся носителями этих двух инфекций, проживают в странах Африки, расположенных к югу от Сахары [*3*].

Ежегодная вероятность развития активного туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ и микобактериями туберкулеза, колеблется от 5 до 15% в зависимости от степени снижения иммунитета [*1*]. Уже получены убедительные доказательства того, что ВИЧ-инфекция способствует особенно быстрому прогрессированию туберкулезной инфекции. Экспозиция к источнику туберкулезной инфекции приводит к более частому инфицированию возбудителями туберкулеза и затем к более быстрому развитию активного туберкулеза. Средний период времени между экспозицией и развитием активного туберкулезного процесса у больных с тяжелым иммунодефицитом составляет 12 нед. Эти данные были получены у больных, госпитализированных по поводу осложнения СПИДа [*4*].

Воздействие, оказываемое ВИЧ-инфекцией

Наиболее значительное влияние на эпидемиологические показатели туберкулеза ВИЧ-инфекция оказала в странах Африки, расположенных к югу от Сахары. Однако связанные с ней изменения заметно нарастают в некоторых частях Индии, в Мьянме и в Таиланде, где велики контингенты населения, инфицированные как ВИЧ, так и туберкулезом. Ниже описаны многие из аспектов воздействия ВИЧ-инфекции на показатели туберкулеза.

---

[1] Технический советник Национальной программы борьбы с туберкулезом Малави, Лилонгве (Малави).

Количество больных туберкулезом

За последние 10–15 лет количество больных туберкулезом возросло на 300–400% в странах Африки, в которых значительное распространение получила ВИЧ-инфекция. Это обусловлено в основном высоким риском реактивации латентной туберкулезной инфекции у лиц, одновременно инфицированных ВИЧ [*5*]. Наряду с увеличением общего количества больных туберкулезом отмечено непропорционально высокое нарастание числа больных с отрицательными результатами бактериоскопических исследований мазков мокроты, а также числа больных внелегочными формами туберкулеза [*1*].

Увеличение количества больных означает безмерное повышение нагрузки на противотуберкулезную службу. Необходимо больше персонала, особенно специалистов здравоохранения, работающих в рамках программы борьбы с туберкулезом, и лабораторных работников; возникает повышенная необходимость в лабораторном оборудовании, в противотуберкулезных препаратах, в контейнерах для сбора мокроты. Возрастает потребность в больничных койках для госпитализации больных на начальном этапе лечения. Создающаяся при этом переполненность больничных палат существенно затрудняет обслуживание больных и увеличивает опасность распространения нозокомиальных инфекций.

«Горячие точки» передачи туберкулеза

Так называемые «горячие точки» передачи туберкулезной инфекции, вспыхивающие при сочетании с ВИЧ-инфекцией, возникают в местах значительного скопления населения. К числу таких место относятся тюрьмы, лагеря беженцев, рудники, лечебные учреждения и школы. Активное выявление больных туберкулезом в таких учреждениях нередко может стать необходимым, так как с его помощью можно существенно сократить сроки передачи туберкулезной инфекции.

Увеличение частоты летальных исходов

Больные туберкулезом, инфицированные ВИЧ, нередко умирают во время проведения противотуберкулезной химиотерапии от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты, особенно изменения на коже, вызванные тиоацетазоном, у таких больных развиваются особенно часто, что вызывает необходимость прерывать противотуберкулезную химиотерапию и предрасполагает к летальным исходам [*6*]. Не должна вызывать удивление более высокая смертность как в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии, так и после ее завершения у ВИЧ-инфицированных больных по сравнению с ВИЧ-отрицательными. В странах Африки, расположенных к югу от Сахары, приблизительно 30% ВИЧ-положительных больных туберкулезом с положительными результатами бактериоскопического исследования мокроты умирают в течение первых 12 мес после начала противотуберкулезной терапии. Еще 25% больных, завершивших полный

курс противотуберкулезной химиотерапии, умирают на протяжении последующих 12 мес [*1*].

Высокие показатели смертности ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом означают значительно меньшую эффективность лечения с точки зрения затрат, которая оценивается годами жизни, сохраненными больному. Этот показатель значительно выше у ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом. В эру до развития эпидемии ВИЧ-инфекции больные туберкулезом легких, не выделявшие микобактерии туберкулеза по данным бактериоскопического исследования мазков мокроты, рассматривались как больные с хорошим прогнозом лечения. Сведения, постепенно накапливающиеся в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, не подтверждают этого положения. Отмечено, что исходы туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты могут быть даже хуже, чем у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза в значительных количествах [*7*].

Реактивация туберкулеза после завершения химиотерапии

Частота реактивации туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных больных значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных. (Случаями реактивации считаются ситуации, когда у больных возобновляются клинические симптомы активного туберкулеза, а в мокроте обнаруживаются микобактерии туберкулеза методами бактериоскопии мазков или посева). Использование схем химиотерапии без включения в них рифампицина, а также перерывы в приеме противотуберкулезных препаратов из-за развития побочных реакций на них ассоциируются с повышенным риском реактивации туберкулезного процесса [*1*]. К числу реактиваций относят как истинные рецидивы туберкулезного процесса, так и его возобновление в результате реинфекции. Соотношение между частотой истинных рецидивов и реактиваций туберкулеза из-за реинфекции остается неизвестным.

Лекарственная устойчивость

Вспышки туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий были описаны как в развитых, так и в развивающихся странах у больных, инфицированных ВИЧ. Сама по себе ВИЧ-инфекция не является фактором, вызывающим множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза, но она накапливает горючий материал для распространения этой опасности в силу того, что сокращает сроки между инфицированием и развитием выраженной формы туберкулеза.

Глобальные цели противотуберкулезного контроля

Общая цель борьбы с туберкулезом заключается в снижении смертности, болезненности и передачи туберкулезной инфекции. Наиболее надежным путем достижения этих целей считается сосредоточение основного внимания на

больных с впервые выявленным туберкулезом легких, в мазках мокроты у которых микобактерии туберкулеза определяются методом бактериоскопии. Ставится задача излечения не менее 85% выявленных больных и выявления не менее 70% новых инфекционных случаев. Распространение ВИЧ-инфекции существенно затрудняет как излечение, так и выявление больных туберкулезом. Добиться излечения туберкулеза у 85% больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты практически невозможно из-за их высокой смертности, обусловленной ВИЧ-инфекцией. Добиться хотя бы 70% выявления больных также не представляется возможным, поскольку метод точного определения общего числа таких случаев (для знаменателя) пока еще не был найден. Частично это связано со значительным распространением ВИЧ-инфекции.

Значение

ВИЧ-инфекция неумолимо выявляет любое слабое место в программе борьбы с туберкулезом. Недостаточное выявление новых случаев заболевания приводит к быстрому распространению инфекции и возрастанию новых случаев заболевания из-за отсутствия лечения новых источников инфекции. Низкий показатель излечения, особенно в сочетании с высоким показателем безрезультатности химиотерапии, может привести к быстрому возникновению и распространению лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Неэффективные методы эпидемического контроля способствуют быстрому и нередко массивному распространению туберкулеза в медицинских и в иных учреждениях. Заболеваемость туберкулезом в целом будет нарастать, по мере увеличения распространенности ВИЧ-инфекции. Если распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослого населения в развивающихся странах достигнет 5%, то современные технологии будут не в состоянии удержать дальнейшее увеличение заболеваемости туберкулезом. Тем не менее стратегия DOTS способна продлить жизнь отдельных больных, предотвратить развитие лекарственной устойчивости и затормозить нарастание заболеваемости. Увеличение показателей заболеваемости туберкулезом происходит в результате повышенной опасности возникновения активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, быстрой передачи инфекции в «горячих точках» и повышенной частоты реактивации туберкулезного процесса у таких пациентов. Можно прогнозировать, что в конечном счете показатели распространенности ВИЧ-инфекции достигнут своего плато, и тогда показатели заболеваемости туберкулезом также стабилизируются, хотя и на уровне, в несколько раз превышающем ее показатели в эру до эпидемии ВИЧ-инфекции. Контроль туберкулеза в регионах со значительным распространением ВИЧ-инфекции будет в значительной степени определяться контролем самой ВИЧ-инфекции.

Литература

1. Raviglione M.C. et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11: S. 115–S. 123.

2. De Cock K.M. et al. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 268:1581–1587.
3. Dye C. et al. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677–686.
4. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons — Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40: 585–591.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001.* Geneva, World Health Organization, Communicable Diseases, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
6. Nunn P. et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
7. Harries A.D. et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:343–347.

75. Как можно продвигать и поддерживать службы борьбы с туберкулезом?

Т. Фриден (T. Frieden)[1]

Проблемы и преимущества

Эффективная программа борьбы с туберкулезом нуждается в политической и административной поддержке на национальном и местном уровнях. Поэтому обеспечение такой поддержки является проблемной задачей противотуберкулезной программы. Подавляющее большинство больных туберкулезом находятся в экономически неблагоприятных условиях и фактически не обладают каким-либо политическим влиянием. Кроме того, туберкулез способствует отчуждению. Больные туберкулезом обычно не создают ассоциаций или групп поддержки для лоббирования своих интересов (улучшение обслуживания и увеличение ресурсов). Наконец, борьба с туберкулезом продолжительна и требует непрерывной поддержки.

Около 2 млрд человек, живущих на земле, инфицированы микобактериями туберкулеза, и активный туберкулезный процесс разовьется у 100 млн из них на каком-то этапе их жизни. Таким образом, эффективная противотуберкулезная служба будет необходимой еще на протяжении не менее 40–50 лет. Но и этот срок может стать реальным только при условиях, что будет полностью прекращено дальнейшее распространение туберкулезной инфекции, будет изобретена высокоэффективная противотуберкулезная вакцина, способная защитить неинфицированных, и применение подобной вакцины будет широким.

Помимо этого эпидемия ВИЧ-инфекции катастрофически увеличивает количество больных туберкулезом, главным образом в странах с ограниченными ресурсами. Службы здравоохранения во многих развивающихся странах реформируются и поднимают новые проблемы в борьбе с туберкулезом. Реформы сектора здравоохранения потенциально могли бы повысить эффективность и увеличить привлечение общественности, однако на практике это часто превращается во взимание платы с пациентов, в свертывание служб и приводит к ограничению способности эффективного функционирования программ борьбы с определенными заболеваниями, прежде всего противотуберкулезной программы [*1*].

Несмотря на все указанные проблемы, программа борьбы с туберкулезом имеет и ряд преимуществ. Во-первых, туберкулез является вполне излечимым заболеванием, а борьба с туберкулезом – это победоносное сражение в отли-

[1] Специалист по здравоохранению Отдела борьбы с туберкулезом Регионального бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели (Индия).

чие от многих других медицинских и социальных проблем. Во-вторых, противотуберкулезные службы четко подотчетны и поэтому зависят от многих руководителей, принимающих решения. Программа борьбы с туберкулезом может проследить точное количество обследованных, диагностированных пациентов, число лечившихся и излеченных, а также четко обосновать, сколько человеческих жизней было спасено благодаря деятельности программы борьбы с туберкулезом. Эта информация сообщается руководителям, финансирующим и поддерживающим программу. В-третьих, контроль туберкулезной инфекции обеспечивает экономический эффект (см. главу 56 «Является ли стратегия DOTS экономически эффективной?»). В-четвертых, многие люди, проживающие в странах со значительной распространенностью туберкулеза и воспринимающие это заболевание как важную причину инвалидизации и смерти, совершенно справедливо рассматривают эффективно работающие противотуберкулезные службы как решающий показатель хорошего управления. В-пятых, стратегия DOTS может быть успешно применена почти в любых обстоятельствах, так как для ее внедрения требуются сравнительно простые действия. Наконец, возможно, самое важное состоит в том, что стратегия DOTS основана на серьезных научно обоснованных данных, в том числе поддерживающих диагностическую стратегию, которые суммированы в первом разделе данной книги, посвященном выявлению больных. Рандомизированные и контролируемые клинические исследования по проблемам химиотерапии туберкулеза описаны во втором разделе книги. Они подтвердили эффективность краткосрочных курсов химиотерапии. Последний раздел посвящен описанию системы учета (регистрации) и отчетности, позволяющей быстро идентифицировать проблемы как при индивидуальном, так и при обобщенном анализе (см. главу 63 «Почему необходима система учета и отчетности и какая система рекомендована?»).

Содействие службам борьбы с туберкулезом

Программа борьбы с туберкулезом наилучшим образом содействует эффективной работе противотуберкулезной службы на национальном уровне, если она адекватно обеспечена персоналом и пользуется постоянной поддержкой. Общая стратегия программы должна содействовать разработке разумной политики действий и прилагать максимум усилий в привлечении и в убеждении руководителей, принимающих решения, к осуществлению подобной политики. Очень важно, чтобы в работу по внедрению эффективного контроля туберкулеза включались отдельные лица, группы и целые сообщества помимо правительственных организаций. Большинству программ необходим управляющий орган, чтобы нанимать сотрудников, приобретать материалы и оборудование и заключать контракты с различными службами. Все эти функции можно успешно выполнять только при всесторонней политической и административной поддержке в пределах всей страны или территории.

Поддержка служб борьбы с туберкулезом

Борьба с туберкулезом – это длительное сражение. Начальный успех, достигнутый в этом сражении, привел к самоуспокоенности во многих странах, следствием чего стало возобновление роста заболеваемости туберкулезом, возникновение и распространение лекарственной устойчивости возбудителя [*2, 3*]. Термин «U-образная кривая заинтересованности» используется для обозначения своеобразного феномена. Он заключается в том, что после падения заинтересованности, ослабевает деятельность по поддержке программы борьбы с туберкулезом. В результате страдает выполнение программы, ухудшается ситуация по туберкулезу и происходит увеличение бремени этого заболевания для общества [*4*]. Наиболее важным элементом стратегии для сохранения роли противотуберкулезных служб в аспекте данной проблемы является убеждение в высокой эффективности их работы. Эту эффективность и достижения в борьбе с туберкулезом необходимо систематически документировать и придавать гласности, широко оповещая тех, кто вкладывает средства. Эффективное внедрение подразумевает текущий анализ данных программы с целью их объективной оценки и постоянного совершенствования всей службы. Ключевой элемент стратегии заключается в определении тех, кто может оказать внешнюю поддержку в стране. Управление в общественном секторе чаще определяется существующими проблемами, а не поставленными задачами [*5*]. Чтобы ограничить влияние этой нежелательной тенденции, программы должны изыскивать поддержку со стороны отдельных лиц, организаций и неправительственных групп. В отношении борьбы с туберкулезом эти изыскания должны быть ориентированы на лиц и группы, заинтересованных в эффективной работе противотуберкулезных служб и обеспечивающих их общедоступность в обществе. Отдельные лица и неправительственные организации могут играть решающую роль в продвижении и поддержке эффективной работы противотуберкулезных служб.

В конечном счете установление и поддержание высококачественных служб борьбы с туберкулезом отражает эффективность руководства в национальном масштабе и его деятельность.

Литература

1. Bosman M.C. Health sector reform and tuberculosis control: the case of Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:606–614.
2. Brudney K., Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Revew of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
3. Frieden T.R. et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
4. Reichman L.B. The U-shaped curve of concern. *American Review ofRespiratory Disease*, 1991, 144:741–742.
5. Wilson J.Q. *Bureaucracy*. New York, Basic Books, 1989.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии ОАО «Издательство «Самарский Дом печати»
443080, г. Самара, пр. К. Маркса, 201
Качество печати соответствует качеству предоставленных диапозитивов

Второе издание этого важного для практики авторитетного руководства обеспечивает рациональную основу для диагностики и лечения туберкулеза. Это руководство, написанное коллективом экспертов, остается верным оригинальному формату Курта Томена, группировавшего весь материал в виде вопросов и ответов по трем основным разделам: выявлению туберкулеза, его лечению и мониторингу.

Отдавая дань выдержавшему проверку временем первому изданию, авторы по возможности не изменили включенных в него материалов. Наряду с этим необходимость нового издания связана не только гигантским всплеском заболеваемости туберкулезом, появлением множественной лекарственной устойчивости его возбудителя и особыми потребностями у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, но также и со значительными достижениями науки. Эти изменения в профиле болезни и в подходах к борьбе с ней делают неизбежным возникновение множества новых вопросов, на которые следует дать ответы, согласующиеся с различными аспектами проблемы.

«Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену» остается необходимым пособием для всех, кто нуждается в совершенствовании своих знаний по всем аспектам туберкулеза – по его выявлению, лечению и эффективным стратегиям контроля. Руководство обеспечивает неоценимую поддержку всем, находящимся на передней линии борьбы с этим заболеванием, – от руководителей противотуберкулезных программ до политиков и медицинских работников, до добровольных помощников службы здравоохранения.

ISBN10 92 4 454603 5
ISBN13 978 92 4 454603 1