

УДК 616.24-002.5-085.33

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

© 2005 г. А. Г. Самойлова

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Проблема туберкулеза (ТБ), инфекционного заболевания, вызываемого микобактериями туберкулеза (МБТ), известного человечеству с древнейших времен, не потеряла своей актуальности и в XXI веке. ТБ передается в основном воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями. Основным источником возбудителей инфекции в обществе являются больные, в мазках мокроты которых при простой микроскопии обнаруживаются микобактерии [4]. Лучшая профилактика распространения туберкулеза — излечение больных, выделяющих возбудителей болезни во внешнюю среду. Основным эффективным методом комплексного лечения является противотуберкулезная химиотерапия, которая при ее правильном использовании обеспечивает выздоровление больных с заразными формами туберкулеза и прерывание путей передачи возбудителя [2].

В настоящее время мировое сообщество обеспокоено ростом туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-ТБ) [24]. Это заболевание, вызванное МБТ с устойчивостью как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам при возможной устойчивости или чувствительности к другим лекарственным препаратам [47]. По результатам исследования устойчивости к противотуберкулезным препаратам, проведенного ВОЗ и Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких, в 1994—1997 годах 2,2 % заболеваний ТБ в мире вызваны штаммами с МЛУ [38].

В начале XX века лекарственные средства для лечения туберкулеза отсутствовали. Использовалось санаторное лечение, включавшее покой, свежий воздух и усиленное питание, что должно было повысить вероятность спонтанного выздоровления. Хотя у многих госпитализированных больных в результате терапии отмечалось улучшение, долгосрочные результаты были неутешительными. Более 60 % выписанных больных умирали от туберкулеза в течение шести лет. Результаты несколько улучшились после разработки и внедрения в практику хирургических вмешательств: искусственного пневмоторакса и торакопластики, вызывающих коллапс пораженных сегментов легкого [9].

Прогресс наступил в 40-х годах минувшего столетия. Он был связан с открытием стрептомицина Ваксманом и Шатцом и синтезом парааминосалициловой кислоты (ПАСК) Леманном и Росдалем [39]. Знаменательно, что проблема приобретенной (вторичной) лекарственной устойчивости (ВЛУ) возникла уже в ходе первых испытаний этих новых препаратов. Лекарственная устойчивость выявлялась после четырех месяцев монотерапии у 90 % выделенных культур МБТ, а пятилетняя выживаемость больных после монотерапии стрептомицином была не выше, чем при санаторном лечении [40].

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — чрезвычайно сложная задача. Здесь еще не накоплено достаточно опыта, и все имеющиеся руководства носят лишь рекомендательный характер. Учитывая общественную значимость МЛУ-туберкулеза как медицинской проблемы, очевидна потребность в разработке унифицированных подходов к ведению больных МЛУ-туберкулезом и их широкое применение. В представленном литературном обзоре доказывается необходимость выработки стратегии, которая при существующих ресурсах позволит осуществлять контроль уже развившейся эпидемии и свести к минимуму количество будущих случаев заболевания и смерти от туберкулеза, включая туберкулез с МЛУ.

Ключевые слова: туберкулез, чувствительность, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, режим лечения.

Позднее были проведены исследования комбинированной химиотерапии стрептомицином и ПАСК, которые доказали, что терапия несколькими препаратами предупреждает развитие лекарственной устойчивости и эффективно излечивает туберкулез [33].

В 50—60-е годы XX века были внедрены в практику новые противотуберкулезные препараты: изониазид, пипразинамид, циклосерин, этионамид, канамицин, капреомицин, рифампицин, этамбутол [39]. В конце 1980-х годов были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых активна в отношении МБТ [7, 34, 49].

Противотуберкулезные препараты принято делить на три группы: препараты первого ряда (основные) — изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин; второго (резервные) — циклосерин, этионамид, протионамид, канамицин, капреомицин, амикацин, ПАСК, фторхинолоны; третьего (альтернативные) — кларитромицин, клофазимин, амиксиклав [1].

Устойчивость МБТ возникала к каждому новому противотуберкулезному препарату. Начиная с 1950-х годов режимы полихимиотерапии и стратегии, способствующие максимальному соблюдению режимов терапии пациентами, стали общепринятой нормой в лечении туберкулеза, т. к. это снижало частоту лекарственной устойчивости [30]. Было показано, что использование стандартизированных режимов полихимиотерапии с комбинациями наиболее активных и хорошо переносимых противотуберкулезных препаратов первого ряда приводит к увеличению показателя излечения и позволяет сократить продолжительность лечения от 18 до 6—8 месяцев [42].

Серия клинических испытаний, проведенных Британским советом медицинских исследований и другими организациями в 70—90-е годы прошлого века, позволила оценить и оптимизировать режимы, состоящие из различных сочетаний противотуберкулезных препаратов [25, 41]. Для больных легочным туберкулезом наиболее коротким, лучше всего переносимым и самым эффективным режимом с излечением более 97 % оказалось лечение сочетанием изониазида, рифампицина и пипразинамида в течение двух месяцев с последующим назначением изониазида и рифампицина на четыре месяца. Американское торакальное общество и Центр по контролю за заболеваниями рекомендовали химиотерапию коротким курсом (ХКК), но с включением в схему этамбутола и стрептомицина в начальной интенсивной фазе лечения (ИФЛ) до получения результатов исследования на чувствительность к препаратам [5, 6, 8, 23].

Набор диагностических, лечебных и организационных методов, запатентованный ВОЗ, получил название «непосредственное контролируемое лечение коротким курсом» (directly observed treatment, short course, DOTS), пригодный для эффективной борьбы с туберкулезом [28, 45]. Успех стратегии определяют

пять компонентов комплекса мероприятий: 1) приверженность правительства национальной программе борьбы с туберкулезом; 2) выявление новых случаев туберкулеза с помощью микроскопического исследования мокроты всех больных с подозрением на туберкулез, обращающихся в лечебные учреждения общего профиля; 3) стандартная химиотерапия коротким курсом под непосредственным наблюдением медицинского персонала за приемом препаратов; 4) регулярное, без каких-либо перерывов, обеспечение всеми необходимыми противотуберкулезными препаратами лечебных учреждений, участвующих в организации лечения больных; 5) система мониторинга для контроля за ходом осуществления программы борьбы с туберкулезом и ее оценки [10, 23]. Задачами DOTS являются: выздоровление не менее 85 % новых больных с заразными формами туберкулеза легких и выявление не менее 70 % случаев заразных форм туберкулеза легких [23].

Применение DOTS может снизить заболеваемость, смертность и распространение инфекции посредством успешного лечения всех больных туберкулезом и в первую очередь бактериовыделителей [22]. Кроме того, уменьшается формирование случаев МЛУ-ТБ, поскольку каждый выявленный больной получает контролируемый курс химиотерапии без перерывов в лечении [23, 44, 45].

Перспектива дальнейшего прогресса в борьбе с туберкулезом обнадеживает. Большинство из 22 стран, несущих, по данным ВОЗ, около 80 % всемирного бремени туберкулеза, сейчас внедряют DOTS, по крайней мере, в пилотных районах и планируют постепенное расширение и в конечном счете охват всей страны через несколько лет. Примерами адекватной тактики борьбы с туберкулезом являются Кения, Перу, Вьетнам и Камбоджа, где достигнут высокий (свыше 70 %) уровень успехов лечения и приемлемая (более 50 %) выявляемость [31, 37, 49].

Всемирным проектом по надзору при исследовании 35 регионов было доказано, что DOTS может эффективно предотвращать появление лекарственно-устойчивых мутантов.

Поскольку подавляющее большинство случаев туберкулеза во всем мире остается чувствительным к этим мощным и хорошо переносимым препаратам первого ряда, данные режимы лечения могут успешно применяться во всем мире. Опыт показал, что большинство случаев туберкулеза, устойчивых только к изониазиду или стрептомицину, могут быть излечены. Неудачи лечения составляют лишь 0—2 %, рецидивы наблюдаются в 11 % случаев [12, 35].

Однако лица с уже выявленным МЛУ-туберкулезом не могут быть вылечены ХКК. Более того, соотношение случаев лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулеза может возрасти в странах с отлично организованными DOTS-программами, поскольку лекарственно-чувствительные случаи прекрасно поддаются лечению, в

то время как больные, страдающие лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, остаются не лечеными и являются источниками инфекции [18, 19, 46]. В Перу и Корее, согласно последним публикациям, лечение было успешным лишь в 58 и 56 % случаев МЛУ-туберкулеза соответственно, что ниже, чем для чувствительных случаев [17].

В России и других странах, претерпевающих глубокие социально-политические преобразования, высокий уровень МЛУ-туберкулеза в общей популяции ставит под сомнение способность одной лишь DOTS контролировать заболевание [27]. Несмотря на то, что подавляющее большинство случаев ТБ в мире в данный момент вызваны лекарственно-чувствительными штаммами, МЛУ-туберкулез представляет собой угрозу глобальной борьбе с этой болезнью. Исследования 30-х годов XX века показали, что часть (по некоторым источникам, до 50 %) больных туберкулезом могут прожить 5 и более лет без лечения. Вследствие этой «хронизации» туберкулезной инфекции больные МЛУ-ТБ с положительным мазком, которые не лечатся и выживают пять или более лет, представляют собой реальную угрозу не только для своих семей, но и для всего общества, а также ставят под сомнение успех противотуберкулезных программ. Возникновение неудач при использовании схем DOTS-терапии в странах с высоким уровнем МЛУ-туберкулеза, а также при лечении индивидуальных случаев МЛУ-ТБ может дискредитировать успешную DOTS-программу [27, 32].

Частота излечения больных МЛУ-ТБ, проходивших терапию по схемам химиотерапии для пациентов, ранее получавших лечение от туберкулеза (1 месяц — изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, 3 месяца — изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, 5 месяцев — изониазид, рифампицин, этамбутол), в разных противотуберкулезных программах составляла 0—36 % [16, 29]. Это неудивительно, т. к. замысел программного применения стандартных режимов химиотерапии родился еще до того, как МЛУ-ТБ оказался на повестке дня. К тому же есть некоторые основания опасаться, что у больных с МБТ, исходно устойчивых к изониазиду и рифампицину, стандартные режимы из препаратов первого ряда будут способствовать отбору штаммов с дополнительной устойчивостью к этим препаратам. Это явление получило название «эффект амплификации» [18, 19].

В связи с этим ВОЗ сочла необходимым разработать подходы к проблеме МЛУ-туберкулеза, что нашло свое отражение в создании рабочей группы по МЛУ-ТБ и появлении DOTS-plus стратегии [48]. В рамках деятельности этой группы DOTS-plus определена как «стратегия ведения случаев, разработанная для борьбы с МЛУ-туберкулезом с использованием препаратов второго ряда в рамках стратегии DOTS в странах с низким и средним доходом» [13].

Наиболее важные вопросы лечения МЛУ-туберкулеза:

- укрепление политических обязательств по лечению туберкулеза; приобретение долгосрочных инвестиций персоналом и ресурсами;
- координация усилий, принимаемых сообществом, местными органами власти и международными организациями; создание руководства, рассматривающего все аспекты проекта и определяющего роли и обязанности организаций-участников;
- формирование специализированного подразделения для ведения пациентов с МЛУ-ТБ; гарантия наличия специализированных лабораторных услуг, включая надежную службу тестирования на чувствительность к лекарственным препаратам;
- разработка соответствующей стратегии лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда;
- организация надежного снабжения высококачественными препаратами второго ряда; создание условий, помогающих пациентам придерживаться лечения; организация информационной системы, позволяющей правильно управлять данными, вести мониторинг выполнения программы и оценивать проводимые мероприятия [20, 21, 45, 48].

Специфической особенностью МЛУ-туберкулеза является то, что лечение его еще не стандартизовано, необходимые для этого препараты второго ряда менее эффективны и более токсичны, чем препараты первого ряда, а стоимость лечения, как и диагностики, высока [48].

Согласно основным принципам лечения туберкулеза в DOTS-plus используется комбинированная химиотерапия. Рекомендуется в схемы лечения МЛУ-ТБ включать как минимум три противотуберкулезных препарата второго ряда, ранее не использованных у данного пациента (а значит, эффективных для него, т. к. выделяемые им штаммы МБТ, скорее всего, чувствительны к ним), и/или противотуберкулезные препараты первого ряда, к которым сохранена чувствительность. Лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда должно проводиться под строгим контролем медицинского персонала. Прием препаратов должен осуществляться больными ежедневно в течение не менее восемнадцати месяцев. Немаловажной частью терапии является организация правильного лечения побочных реакций, возникающих при приеме противотуберкулезных препаратов второго ряда [48].

Предложены две основные модели ведения случаев МЛУ-туберкулеза: индивидуализированные режимы лечения (ИРЛ), основанные на исследовании лекарственной чувствительности ко всему набору препаратов первого и второго ряда, и стандартизованный режим лечения туберкулеза с МЛУ [21].

Преимуществами ИРЛ являются: большая вероятность успеха лечения, поскольку исследование лекарственной чувствительности позволяет клиницистам составлять режимы, включающие достаточное количество эффективных противотуберкулезных препаратов; меньшая вероятность непреднамеренной амплификации лекарственной устойчивости, поскольку больные не будут получать препараты, к которым устойчивы их штаммы; более низкая вероятность того, что больные будут без необходимости страдать от токсичности препаратов, поскольку никто не будет получать препараты, к которым устойчив их инфицирующий штамм; больший уровень гибкости при коррекции режимов, исходя из клинического течения у отдельных больных.

Было предложено два подхода к осуществлению стандартизированной модели лечения МЛУ-ТБ. При первом считается, что больные с неудачей лечения эмпирическими режимами ХКК страдают МЛУ-туберкулезом. При втором в разработке режима лечения для конкретного района учитываются местные данные по эпидемиологии устойчивости.

Стандартизированные модели лечения МЛУ-ТБ несут в себе потенциальные преимущества и опасности. Возможные достоинства заключаются в меньших исходных затратах, поскольку не требуется проводить исследование лекарственной чувствительности для каждого больного, и упрощении организации работы и ведения случаев, поскольку все больные получают стандартные дозы одних и тех же противотуберкулезных препаратов. Среди возможных недостатков отмечается тот факт, что больные со штаммами, чувствительными к мощным препаратам первого ряда, могут не получить этих препаратов в стандартизованном режиме. Помимо этих существенных недостатков вероятность успеха лечения ниже также и потому, что не все пациенты получают три или более препарата, к которым чувствителен их инфицирующий штамм.

Перуанская национальная противотуберкулезная программа провела апробацию стандартизованного режима лечения МЛУ-ТБ в городской части мегаполиса Лима. Этот курс лечения назначался всем больным, у которых оказался неэффективным курс повторного лечения (категория II по DOTS), т. е. два курса лечения (первичный и повторный) были неудачны. Стандартный курс лечения: 3 месяца принимаются канамицин, фторхинолон, этионамид, пипразинамид, этамбутол и 15 месяцев — канамицин, этионамид, пипразинамид, этамбутол с ежедневным (шесть дней в неделю) приемом противотуберкулезных препаратов. Предусмотрен строгий контроль побочных эффектов. Мониторинг эффективности химиотерапии предполагает ежемесячное микробиологическое исследование мокроты (мазок и посев) и каждые 3 месяца приведение рентгенографии грудной клетки [48]. Излечение при применении стандартного режима в Перу составило 48 %, безуспешное лечение — 28 % [43].

Индивидуальные режимы лечения МЛУ-ТБ использовались в 12 лечебных учреждениях Дании, Нидерландов, США, Канады, Гонконга, Южной Кореи, Перу и Турции. При этом процент излечения МЛУ-туберкулеза варьировал от 38 до 100. Наилучший результат излечения был зафиксирован в Дании и Нидерландах — 95 %, штатах Нью-Йорк и Флорида (США) — 81 и 79 % соответственно, Турции и Канаде — 75, Перу — 73, Гонконге — 73 %. В среднем устойчивость МБТ наблюдалась к четырем препаратам первого ряда для орального применения. Полученные результаты не показали достоверной связи между числом препаратов, к которым МБТ пациентов были устойчивы, и неудачей в лечении. Отсутствие этой связи скорее всего связано с тем, что в некоторых группах тестировали чувствительность только к 4 препаратам, тогда как в других тестировали 5—11. Однако доказано, что потеря лекарственной чувствительности к этамбутолу и/или пипразинамиду, в дополнение к устойчивости к изониазиду и рифампицину, ассоциируется с неблагоприятным исходом и шансы на излечение падают одинаково для всех пациентов. Исследования продемонстрировали, что количество используемых препаратов влияет на результат лечения. Лечение, проведенное в стационарных условиях, было более эффективно в сравнении с амбулаторным. Один из факторов, приводящих к низкому проценту излечения, — высокий процент больных, прекративших терапию или выпавших из под наблюдения [36].

Программа лечения больных туберкулезом с МЛУ, разработанная Гарвардской медицинской школой и организацией «Партнерство во имя здоровья» (Harvard Medical School & Partners in Health), реализуется в трех районах мегаполиса Лима (Перу) и заключается в проведении ИРЛ, предусматривающих: а) применение по меньшей мере 4 (в некоторых случаях до 8) противотуберкулезных препаратов, к которым у выделяемых больными штаммов МБТ сохранилась чувствительность; б) назначение предельно допустимых доз лекарственных средств; в) длительное (от 18 до 24 месяцев) лечение. Вначале больные получают эмпирическое лечение, а затем ИРЛ корректируется на основании поступающих результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ, проводимого в референс-лаборатории (Бостон, США) [48]. Если выделенные МБТ чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам, то возобновляется обычное стандартное лечение в соответствии с принципами DOTS. Если выявлена МЛУ, то режим лечения должен быть пересмотрен: исключены препараты, устойчивость к которым установлена, и включены те средства, которые не были задействованы в режиме, но к которым сохранена чувствительность. Таким образом, должно быть доказано, что ко всем используемым противотуберкулезным препаратам сохранена чувствительность [48].

Режимы лечения, разработанные Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC&P, Атланта, США), в России используются в Ивановской области. Исходя из исследований лекарственной чувствительности МБТ в регионе, предпочтение в данных режимах отдается фторхинолонам (преимущественно офлоксацину), капреомицину и циклосерину, поскольку лекарственной устойчивости к ним у больных в Ивановской области выявлено не было. Проводится идея стандартного начального режима лечения туберкулеза с МЛУ капреомицином, офлоксацином, циклосериом, этамбутолом, пипразинамидом и этионамидом, так как, по расчетам авторов, 90 % штаммов МБТ будут устойчивы по меньшей мере к двум из этих противотуберкулезных препаратов. Модификация режима лечения возможна после исследования лекарственной чувствительности и исходя из стоимости лечения [48].

Режимы лечения, разработанные Нью-Йоркским институтом общественного здравоохранения (Public Health Research Institute), организацией МЕРЛИН (Medical Emergency Relief International) и Алабамским университетом (University of Alabama-Birmingham, USA), успешно применяются в Томской области РФ. На основании исследования лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных у 102 больных, находившихся в пенитенциарных учреждениях области в 1998 году, было выделено 12 вариантов лекарственной устойчивости МБТ к 1—5 противотуберкулезным препаратам, предложены режимы лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, основанные как на эмпирическом подходе, так и на результатах микробиологического исследования. Эмпирический режим назначается больным с высоким риском МЛУ: новые случаи заболевания туберкулезом, выявленные в местах заключения, с обнаружением в мазке мокроты кислотоустойчивых бактерий и/или при наличии полостей распада; новые случаи заболевания туберкулезом в гражданском секторе при известном контакте с больными МЛУ-ТБ, бывшими в заключении; все случаи повторного лечения в связи с рецидивом заболевания или неэффективностью первого курса при отсутствии сведений о лекарственной чувствительности возбудителя. Назначается лечение по схеме: изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид, капреомицин, фторхинолон, ПАСК, если он доступен. ПАСК рекомендуется добавлять, если в течение 6 месяцев перед выявлением туберкулеза больной получал фторхинолоны (т. е. есть риск развития к ним устойчивости). После получения результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ производится коррекция режима [48].

Агрессивные длительные режимы химиотерапии с использованием препаратов второго ряда хуже переносятся больными, а побочные эффекты могут приводить к высокой частоте прекращения приема препаратов больным. Однако если проводить тщательный мониторинг побочных реакций и настойчиво

их устранять, пациенты будут продолжать химиотерапию [22].

По данным литературы, при использовании режимов лечения МЛУ-ТБ встречаются следующие побочные реакции: психические расстройства (депрессия, тревожность, психозы) у 3—13 % пациентов, периферическая нейропатия — у 1, гипотиреоз — у 23, головные боли — у 1,5—30, снижение слуха — у 4—25, артралгии и артриты — до 70, почечная недостаточность — у 9—13, гепатит — у 0,5—30, выраженные желудочно-кишечные расстройства — у 1,5—35, гастрит — у 6—60 % пациентов [22].

Учитывая возможный высокий процент неудачи медикаментозной терапии МЛУ-туберкулеза, следует серьезно рассматривать возможность хирургического лечения [26]. Плановые оперативные вмешательства необходимо проводить, только когда достигнуты определенная положительная клиничко-рентгенологическая динамика и стабилизация процесса в легких. Если у больного с резистентностью МБТ может быть проведена только слабая химиотерапия из 2—3 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранилась чувствительность МБТ, оптимальное время для планового оперативного вмешательства показано в сроки от 5 до 6 месяцев от начала лечения резервными противотуберкулезными препаратами. После хирургического вмешательства та же схема химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости МБТ должна быть использована в течение не менее 10—18 месяцев [3, 14].

Примером успешного лечения МЛУ-туберкулеза, проведенного с использованием хирургических методов, может служить информация о 205 пациентах, получивших лечение в Национальном еврейском медицинском и исследовательском центре (Денвер, Колорадо, США) с 1984 по 1998 год. Частота применения хирургического лечения здесь увеличивалась с годами. Так, в период с 1984 по 1988 год было прооперировано 44 % пациентов, с 1989 по 1993 — 63 %, с 1994 по 1998 — 83 %. Излечение было достигнуто соответственно в 75, 85 и 94 % случаев [11].

Расчеты, выполненные с помощью математической модели, показывают: чтобы достичь за 20 лет 10-кратного снижения заболеваемости первичным МЛУ-ТБ, противотуберкулезные программы должны достичь излечения в 85 % случаев и ежегодного выявления в 70 % случаев заболевания. Однако на сегодня даже лучшие из существующих программ не позволяют добиться таких результатов, а между лучшими и худшими из них существует большой разрыв [16]. После сопоставления результатов модели и данных можно сделать два вывода относительно успехов борьбы с МЛУ-туберкулезом. Во-первых, программы, при использовании которых излечивается менее 60 % случаев МЛУ-ТБ, скорее всего, не полностью используют потенциал ХКК с применением препаратов первого ряда. Во-вторых, для того

чтобы преодолеть разрыв между достижимым (60 %) и желаемым (85 %) излечением случаев МЛУ-туберкулеза и сократить среднюю продолжительность контагиозности, необходима новая стратегия борьбы с ним. Существует четыре способа сократить продолжительность контагиозности и повысить процент случаев излечения:

- 1) активное выявление контагиозных случаев вместо пассивного;
- 2) изоляция контагиозных больных;
- 3) более раннее исследование на лекарственную устойчивость (до того как у больного с возможной лекарственной устойчивостью и положительным мазком обнаружится неудача лечения);
- 4) длительное использование комплекса более дорогих препаратов второго ряда (с возможным хирургическим лечением).

Цель в данном случае — найти стратегию, объединяющую эти четыре подхода, которая бы свела к минимуму число будущих случаев заболевания и смерти от туберкулеза, включая туберкулез с МЛУ, при существующих ресурсах. Кроме того, необходимо предотвращать формирование ВЛУ, максимально эффективно используя ХКК чувствительного туберкулеза.

Однако профилактика — наименее сложная часть проблемы. Гораздо труднее взять под контроль уже развившиеся эпидемии [15]. Лечение туберкулеза с МЛУ — чрезвычайно сложная задача, требующая огромных организационных и материальных ресурсов. Еще не накоплено достаточно опыта, и все имеющиеся руководства носят лишь рекомендательный характер. Учитывая общественную значимость туберкулеза в оценке здоровья населения и то, что МЛУ-ТБ представляет дополнительную угрозу глобальной борьбе с ним, необходимо разрабатывать и широко применять унифицированные подходы в ведении больных с этой патологией.

Список литературы

1. Борисов С. Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* / С. Е. Борисов, Г. Б. Соколова // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3, № 12.
2. Лечение туберкулеза: рекомендации ВОЗ для национальных программ. — 2-е изд. — Женева : WHO, 1997. — С. 220.
3. Мишин В. Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: клиника, диагностика и лечение / В. Ю. Мишин // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, № 12.
4. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / Г. Л. Ридер. — Весь мир, 2001. — С. 190.
5. Хоменко А. Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России / А. Г. Хоменко // *Российский медицинский журнал*. — 1998. — Т. 6, № 17.
6. Чуканов В. И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В. И. Чуканов // Там же. — 2001. — Т. 9, № 21.
7. Яковлев В. П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов / В. П. Яковлев // Там же. — 1997. — Т. 5, № 21.
8. American Thoracic Society / Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149. — P. 1359—1374.
9. Ayvazian L. F. History of tuberculosis / L. F. Ayvazian // *Tuberculosis: a comprehensive international approach* / Reichman L. B., Hershfield E. S. (eds.). — N. Y. : Marcel Dekker Inc., 1993. — P. 1—20.
10. Bayer R. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea / R. Bayer, D. Wilkinson // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 1545—1548.
11. Chan E. D. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis / E. D. Chan, V. Laurel, M. J. Strand et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 1103—1109.
12. Coates A. R. M. The role of sensitivity tests in short-course chemotherapy / A. R. M. Coates, D. A. Mitchinson // *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* — 1983. — Vol. 58. — P. 110—114.
13. Communicable Diseases. Coordination of DOTS-PLUS pilot projects for the management of MDR-TB. Proceedings of a Meeting. Geneva, 29 January 1999 / Ed. by : Espinal M. A., Raviglione M. C. — Geneva, 1999. — (WHO/TB/99.262).
14. Crofton J. Guidelines on the management of drug-resistant tuberculosis / J. Crofton, P. Chaulet, D. Maher. — Geneva : WHO, 1996. — (WHO/TB/96.210).
15. Espinal M. A. Rational DOTS Plus for the control of MDR-TB / M. A. Espinal, C. Dye, M. C. Raviglione, A. Kochi // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 1999. — Vol. 3. — P. 561—563.
16. Espinal M. A. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries / M. A. Espinal, S. J. Kim, P. G. Suarez et al. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 2537—2545.
17. Espinal M. A. Treatment outcome of multidrug resistant tuberculosis cases under programme conditions / M. A. Espinal, S. J. Kim, Y. P. Hong et al. // *Proceedings of the Global Congress on Lung Health, 29th World Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD/UICTMR. Abstract 428-PC*.
18. Farmer P. The dilemma of MDR-TB in the global era / P. Farmer, J. Bayona, M. Becerra et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 1998. — Vol. 2. — P. 869—876.
19. Farmer P. Community-based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS / P. Farmer, J. Y. Kim // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 671—674.
20. Farmer P. E. Management of MDR-TB in resource-poor countries / P. E. Farmer, J. Furin, J. Bayona et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 1999. — Vol. 3. — P. 643—645.
21. Farmer P. E. Responding to outbreaks of MDR-TB: Introducing DOTS-Plus / P. E. Farmer, R. Timperi, C. Mitnick, J. Y. Kim // *Tuberculosis: a comprehensive international approach* / Reichman L. B., Hershfield E. S. (eds.). — 2nd ed. — N. Y. : Marcel Dekker Inc., 1999. — P. 447—469.
22. Furin J. J. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis / J. J. Furin, C. D. Mitnick, S. S. Shin et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2001. — Vol. 5(7). — P. 648—655.
23. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. — 2nd ed. — Geneva : WHO, 1997. — (WHO/TB/97.220).

24. Heymann S. J. The need for global action against multidrug-resistant tuberculosis / S. J. Heymann, T. F. Brewer, M. E. Wilson, H. V. Fineberg // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 2138—2140.
25. Iseman M. D. Drug-resistant tuberculosis / M. D. Iseman, L. A. Madsen // Clin. Chest. Med. — 1989. — Vol. 10. — P. 341—353.
26. Iseman M. D. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant Mycobacterium tuberculosis / M. D. Iseman, L. Madsen, M. Goble, M. Pomerantz // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 623—625.
27. Kimerling M. E. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB / M. E. Kimerling, H. Kluge, N. Vezhnina et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1999. — Vol. 3. — P. 451—453.
28. Kochi A. Tuberculosis control — is DOTS the health breakthrough of the 1990s? / A. Kochi // World Health Forum. — 1997. — Vol. 18. — P. 225—247.
29. Lan N. T. N. A case series: initial outcome of persons with multidrug-resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard re-treatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam / N. T. N. Lan, M. F. Iademarco, N. J. Binkin et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2001. — Vol. 5. — P. 575—578.
30. Medical Research Council. Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis. Seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee // BMJ. — 1955. — Vol. 1. — P. 434—445.
31. Ministerio de Salud, Direccion General de Salud de Las Personas, Direccion del Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles Control de la Tuberculosis. Seminario Taller: Evaluacion del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en el Peru-ano 1997, Lima, Peru.
32. Mishin V. Role and value of initial drug resistance in the efficacy of treatment of pulmonary TB relapses / V. Mishin, S. Zhestovskikh // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2002. — Vol. 10. — P. S210—S233.
33. Mitchinson D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis / D. A. Mitchinson // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol. 2. — P. 10—15.
34. Mitchinson D. A. Early bactericidal activity and sterilizing activity of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis (Correspondence) / D. A. Mitchinson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 151. — P. 921.
35. Mitchinson D. A. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis / D. A. Mitchinson, A. J. Nunn // Am. Rev. Respir. Dis. — 1986. — Vol. 133. — P. 423—430.
36. Mukherjee J. S. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis / J. S. Mukherjee, M. L. Rich, A. R. Succi et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 474—481.
37. Norval P.-Y. DOTS in Cambodia / P.-Y. Norval, K. Kim San, T. Bakhim et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol. 2. — P. 44—51.
38. Pablos-Mendez A. Global Surveillance for antituberculosis drug resistance. 1994—1997 / A. Pablos-Mendez, M. C. Raviglione, A. Laszlo et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1641—1649.
39. Rieder H. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination / H. Rieder. — IUATLD, 2002.
40. Rossman M. D. Introduction and brief history / M. D. Rossman, R. R. MacGregor // Tuberculosis: clinical management and new challenges / Rossman M. D., MacGregor R. R. (eds.). — N. Y. : McGraw Hill Inc., 1995. — P. 17—23.
41. Schluger N. W. Principles of therapy of tuberculosis in the modern era, Chapt. 60 / N. W. Schluger, T. J. Harkin, W. N. Rom // Tuberculosis / Rom W. N., Garay S. M. (eds.). — Boston : Little Brown & Company, 1996.
42. Somner A. R. Proceedings: Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association / A. R. Somner // Tubercle. — 1975. — Vol. 56. — P. 165.
43. Suarez P. G. Feasibility and costeffectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru / P. G. Suarez, K. Floyd, J. Portocarrero et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1980—1989.
44. Van Deun A. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh / A. Van Deun, M. A. Hamid Salim, A. P. Kumar Das et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8, N 5. — P. 560—567(8).
45. WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. — Geneva : WHO, 1994. — (WHO/TB/94.179).
46. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 2st Report. — Geneva : WHO, 2000. — (Publication WHO/CDS/TB/2000.278).
47. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 1st Report. — Geneva : WHO, 1997.
48. WHO. Guidelines for Establishing DOTS-Plus Pilot Projects for the Management of Multidrug-resistant Tuberculosis. — Geneva : WHO, 2000. — (Publication WHO/CDS/TB/2000.279).
49. WHO. Communicable Diseases / E. M. Netto, C. Dye, M. Raviglione // Global tuberculosis control. Report. — Geneva : WHO, 1999. — (WHO/CPC/TB/99.259).
50. Yew W. W. In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria / W. W. Yew, L. J. V. Piddock, M. S. K. Li et al. // J. Antimicrob. Chemoter. — 1994. — Vol. 34. — P. 343—351.

THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MYCOBACTERIA'S DRUG RESISTANCE IN MODERN CONDITIONS

A. G. Samoilova

Northern State Medical University, Arkhangelsk

Therapy of tuberculosis with multiple drug resistance (MDR) is an extremely complicated task. Not much experience has been accumulated in this field, and all existing manuals give only recommendations. Taking into account social significance of MDR-tuberculosis as a medical problem, a necessity of development of unified approaches to observation of patients with MDR-tuberculosis and their wide application is obvious. In the given review of literature, the necessity has been proved of working out of a strategy that will allow using existing resources to control developed epidemics and to minimize the number of future cases of diseases and death because of tuberculosis including tuberculosis with MDR.

Key words: tuberculosis, sensitivity, multiple drug resistance, anti-tuberculosis preparations, therapy regimen.