

## ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

В.Б. Авдентова<sup>1</sup>, А.В. Филиппов<sup>1</sup>, С.Е. Борисов<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Николенко<sup>1</sup>, О.В. Родина<sup>1</sup>

*Представлен опыт работы подкомиссии головной ЦВК Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом по контролю лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя за 2014–2021 гг., осуществляющей централизованный контроль назначения и реализации режимов этиотропной терапии. Всего рассмотрено 6023 случая, из них 30% – первичная диагностика и назначение лечения, 70% – мониторинг лечения.*

*В результате проводимых под централизованным контролем мероприятий число больных с туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя снизилось в 4 раза: с 752 чел. в 2011 г. до 189 чел. в 2021 г., в основном – вследствие клинического излечения больных. Отмечен достоверный рост эффективности лечения больных с МЛУ/ШЛУ МБТ: в когорте 2013 г. доля эффективных курсов лечения составила 45,9%, в когорте 2018 г. – 69,6%, при этом отмечено снижение доли неэффективных курсов почти в 2 раза – с 14,0 до 7,9%, снижение доли досрочно прервавших лечение более чем в 2 раза – с 12,2 до 4,8%, снижение доли умерших от туберкулеза в 3 раза – с 8,7% до 2,8%.*

*Выявлены также основные трудности реализации новых режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ. Наличие коморбидности препятствует назначению, по крайней мере, одного из противотуберкулезных препаратов, входящих в число наиболее эффективных (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин), не менее чем у 25% пациентов. Частота развития у больных туберкулезом, получающих этиотропную химиотерапию по IV и V режимам, нежелательных побочных реакций 2-й ст. тяжести составила 33,2%, 3–4-й ст. – 5,3%. Коррекция режимов химиотерапии с исключением и/или заменой противотуберкулезных препаратов понадобилась вследствие НПР в целом у 52,5% (95%ДИ 41,7–63,1%) пациентов, причем в 2,5% случаев химиотерапию вынужденно отменяли полностью, сроком от недели до 1,5 месяца. По меньшей мере у 20% пациентов важной задачей является обеспечение должной приверженности пациента к лечению, что требует консультаций психолога.*

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной и широкой устойчивостью возбудителя, лечение, контроль

## THE CENTRALIZED TREATMENT CONTROL IN MDR- AND XDR-TUBERCULOSIS PATIENTS

V.B. Avdentova, A.V. Filippov, S.E. Borisov, N.Yu. Nikolenko, O.V. Rodina

*The experience of the centralized control of the appointment and implementation of chemotherapy regimens for MDR/XDR TB by subcommittee of the head TB-physicians board of the Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control in 2014-2021 presented. Totally, 6023 cases considered, 30% – primary diagnosis and treatment, 70% – monitoring of treatment.*

*As a result of measures carried out under centralized control, the number of patients with respiratory MDR/XDR TB decreased by 4 times: from 752 in 2011 to 189 in 2021, mainly due to the cure of patients. There was a significant increase in the effectiveness of treatment of patients with MDR/XDR TB: in the 2013 cohort, the effective treatment courses was 45.9%, in the 2018 cohort. – 69.6%, while there was a decrease in the proportion of ineffective courses by almost 2 times – from 14.0 to 7.9%, a decrease of interrupted treatment by more than 2 times – from 12.2% to 4.8%, a decrease in the proportion of deaths from tuberculosis by 3 times – from 8.7% to 2.8%.*

*The main difficulties of implementing new regimens of MDR/XDR TB chemotherapy have also been identified. The presence of comorbidity prevents the appointment of at least one of the most effective anti-tuberculosis drugs (bedaquiline, linezolid, moxifloxacin, cycloserine) in at least 25% of patients. The frequency of adverse events (AE) in MDR/XDR TB patients was 2nd stage severity was 33.2%, 3-4 stage – 5.3%. Correction of chemotherapy regimens with the exclusion and/or replacement of anti-tuberculosis drugs was necessary due to AE in general in 52.5% (95% CI 41.7-63.1%) of patients, and in 2.5% of cases chemotherapy was canceled completely, for a period of a week to 1.5 months. In at least 20% of patients, an important task is to ensure proper adherence of the patient to treatment, which requires counseling by a psychologist.*

**Keywords:** MDR- and XDR-tuberculosis, treatment, control

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии.

## Введение

На протяжении нескольких последних десятилетий на международном уровне рекомендовалось строго регламентировать лечение больных туберкулезом и сделать его стандартным [23, 26]. Российские фтизиатры не разделяли эту точку зрения, отстаивая необходимость индивидуального подхода к лечению [13]. В конечном итоге правильность подобной точки зрения – пациентоориентированного подхода к лечению – была подтверждена Всемирной организацией здравоохранения в 2015 году в стратегии END TB [22, 25].

Начало разработки системы централизованного контроля противотуберкулезных мероприятий было положено еще в 70-х годах XX века, и отдельные ее звенья широко применялись во многих регионах Российской Федерации с учетом местных особенностей с 1975 года. С этой целью во всех головных (областных, республиканских) противотуберкулезных диспансерах были организованы центральные врачебно-консультативные комиссии (ЦВКК, в настоящее время – ЦВК) [17].

Отечественные публикации прошлых лет свидетельствуют о высокой эффективности ЦВК, подчеркивают их значение для своевременной диагностики и определения фазы туберкулеза, анализа причин позднего выявления заболевания и рецидивов процесса, коррекции лечения, контроля за движением находящихся на учете фтизиатра контингентов, а также для выработки единой тактики в оценке структуры заболеваемости [6, 12, 16].

Для оптимизации противотуберкулезных мероприятий приказом Минздрава России от 22.11.1995 г. № 324 была введена система, позволяющая осуществить не только централизованный контроль за отдельными разделами работы противотуберкулезных учреждений, но и управление основными противотуберкулезными мероприятиями по обслуживанию больных туберкулезом на уровне головных противотуберкулезных учреждений административных территорий [21]. В ее основу положено два принципа:

- унификация и более высокое качество мероприятий по выявлению, диагностике, лечению, бактериологическому исследованию больных туберкулезом в соответствии с рекомендациями по диспансерной группировке;

- дифференциация указанных мероприятий, позволяющая выбрать индивидуальную схему лечения и наблюдения каждого больного в зависимости от медико-социальных факторов.

Деятельность централизованных комиссий головных противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации была подтверждена в приказе Минздрава России № 109 от 23.03.2003 г. [9].

Важное значение врачебной комиссии зафиксировано в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10], в статье 48 которого дано определение врачебной комиссии,

предназначенной для «принятия решений в наиболее сложных и конфликтных случаях по вопросам профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, определения трудоспособности граждан и профессиональной пригодности некоторых категорий работников, осуществления оценки качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий, в том числе назначения лекарственных препаратов, обеспечения назначения и коррекции лечения...». Там же отмечено, что врачебная комиссия формируется из наиболее квалифицированных специалистов и обладает исключительными полномочиями по отношению к остальным участникам лечебного процесса.

Согласно п. 15 статьи 37 ФЗ № 323, врачебная комиссия может назначать препараты не по зарегистрированным показаниям или не упомянутые в действующих клинических рекомендациях «в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям)» [10].

Все функции врачебной комиссии чрезвычайно востребованы при организации лечения больных туберкулезом, особенно при множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя. С одной стороны, МЛУ и ШЛУ возбудителя являются, наряду с ВИЧ-инфекцией, одной из основных причин сохранения туберкулезом значения как проблемы общественного здравоохранения в мире и в России [4]. О масштабах проблемы свидетельствуют статистические данные [15]: МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза диагностирована в России в 2021 г. у 6280 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, а на учете в противотуберкулезных учреждениях в 2021 г. состояло 24 019 таких больных. С другой стороны, для лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя в последние годы предписано использовать режимы химиотерапии, содержащие новые препараты [19, 24], многие вопросы безопасности которых пока еще окончательно не решены [1, 7]. В связи с этим актуальны вопросы коррекции реализуемых режимов химиотерапии и формирование их с учетом различных клинических факторов. Все это увеличивает долю больных туберкулезом, нуждающихся в коррекции и индивидуализации лечения, что требует комиссионного рассмотрения и централизованного контроля.

## Цель исследования

Определить возможности централизованного контроля лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

## Материал и методы исследования

Состав Центральной врачебной комиссии (ЦВК), созданной в соответствии с действующими нормативными документами [10, 11] в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения

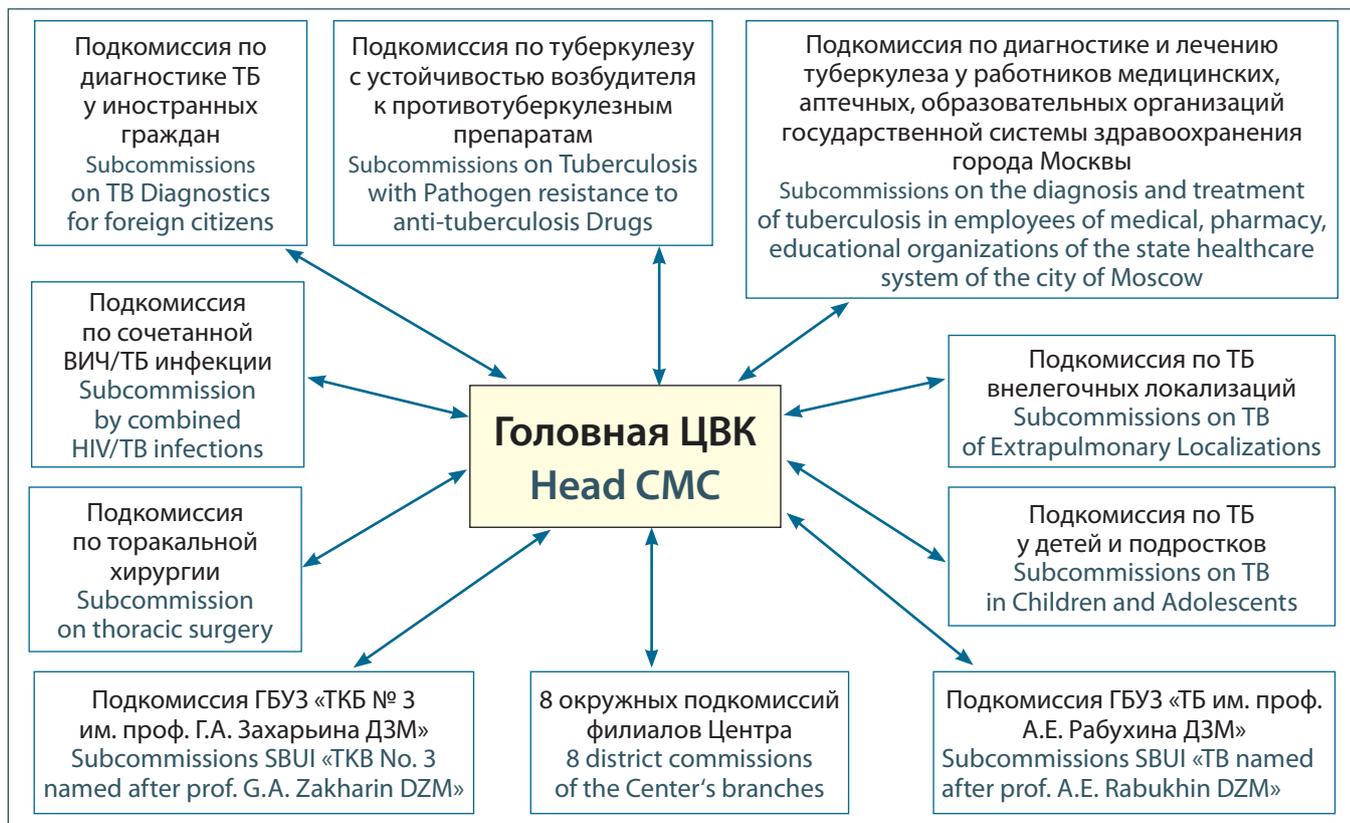


Рис. 1. Структура ЦВК ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы

Fig. 1. The structure of the CMC SBUI «Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control» of the Moscow City Health Department

города Москвы» (МНПЦБТ), определяется ежегодно издаваемым приказом.

Опыт работы МНПЦБТ, объединившего в 2012 г. две клиники и 12 окружных диспансеров и отвечающего за противотуберкулезную работу в мегаполисе, насчитывающем более 12,5 млн постоянных жителей, показал, что для повседневной практической работы необходимо выделение основных направлений и формирование соответствующих подкомиссий ЦВК (рис. 1). В настоящее время ЦВК Центра, помимо головной ЦВК, включает следующие подкомиссии:

- по диагностике и лечению туберкулеза у работников медицинских, аптечных, образовательных организаций государственной системы здравоохранения города Москвы;
- по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам;
- по туберкулезу внелегочных локализаций;
- по туберкулезу у детей и подростков;
- по торакальной хирургии;
- по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции;
- по диагностике туберкулеза у иностранных граждан и лиц без гражданства);
- восемь окружных ЦВК, работающих в филиалах МНПЦБТ;
- две подкомиссии туберкулезных больниц (ГБУЗ «Туберкулез-

ная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. проф. А.Е. Рабухина ДЗМ»).

На основании практического опыта высказывались различные мнения о роли и значении тех или иных подкомиссий ЦВК МНПЦБТ. К.Г. Пучков и соавт. (2014) [14] считали, что контролирующая роль ЦВК (подкомиссия по туберкулезу у детей и подростков) в установлении диагноза туберкулеза и взятии больных на учет у фтизиатра в настоящее время избыточна, однако ЦВК должна сохранить контролирующие функции и стать аналитическим центром, оперативно определяющим наличие проблем и пути их решения. Напротив, Е.Я. Кочеткова и соавт. (2021) [8], проанализировав опыт работы выездной ЦВК на базе ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» за 2016–2020 гг., высоко оценивают ее контролирующую, вспомогательную и обучающие роли, подчеркивая, что внедрение централизованного контроля привело к снижению частоты гипо- и гипердиагностики туберкулеза, способствовало унификации диагностических алгоритмов.

В настоящей работе проведен анализ деятельности подкомиссии ЦВК по туберкулезу с лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Необходимость создания этой подкомиссии была определена

Таблица. Объем работы подкомиссий ЦВК МНПЦ борьбы с туберкулезом

Table. The scope of work of the subcommissions of the Central Committee of the MNPC of the fight against tuberculosis

Название подкомиссии ЦВК Name of the CMC Subcommission	Число рассмотренных случаев (абс.) Number of cases considered (abs.)							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Головная ЦВК • Head CMC	263	272	449	664	452	215	317	412
<b>Подкомиссии ЦВК • CMC Subcommissions</b>								
по медработникам • by health workers	–	–	–	–	–	549	388	467
<b>по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам on tuberculosis with the resistance of the pathogen to anti-tuberculosis drugs</b>	<b>98</b>	<b>699</b>	<b>1018</b>	<b>1075</b>	<b>852</b>	<b>867</b>	<b>739</b>	<b>675</b>
по туберкулезу у детей и подростков tuberculosis in children and teenagers	765	1090	1063	895	763	721	303	422
по туберкулезу внелегочных локализаций for tuberculosis of extrapulmonary localizations	304	350	327	172	219	399	359	385
по торакальной хирургии • on thoracic surgery	520	648	602	606	426	361	151	176
по коинфекции ВИЧ/туберкулез on HIV/tuberculosis co-infection	–	73	453	533	467	498	230	285
по туберкулезу у иностранных граждан on tuberculosis in foreign citizens	–	–	–	–	–	1204	937	1312
по туберкулезу в сочетании с COVID-19 for tuberculosis in combination with COVID-19	–	–	–	–	–	–	822	968
выездные комиссии • visiting commissions	2239	1825	1824	2431	2628	1528	1362	2004
<b>Всего • Total</b>	<b>4189</b>	<b>4957</b>	<b>5736</b>	<b>6376</b>	<b>5807</b>	<b>6342</b>	<b>5608</b>	<b>7106</b>

значительным числом больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя, состоявших на учете в МНПЦБТ (накануне объединения, в 2011 г. – 752 чел. [2]), а также тем, что с 2014 г. в МНПЦБТ началось внедрение режимов химиотерапии, основанных на новых противотуберкулезных препаратах [1], аналогичных рекомендованным в 2019 г. ВОЗ [24] и предписанным российскими национальными рекомендациями 2020 [18] и 2022 [19] годов.

Основными функциями данной подкомиссии ЦВК являются:

- Централизованный контроль диагностики, регистрации и лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и сложных случаев лечения таких больных;

- Повышение квалификации врачей филиалов и структурных подразделений МНПЦБТ в части лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Заседания комиссии проводятся не реже одного раза в неделю в соответствии с утвержденным директором МНПЦБТ расписанием. Запись пациентов осуществляется централизованно, через секретаря подкомиссии. Контроль за своевременностью представления больных, а также за качеством и полнотой материалов, представляемых на ЦВК, осуществляют руководители филиалов Центра. На заседании комиссии ведется журнал по установленной форме и введена единая форма протоколов.

Подкомиссия решает целый ряд вопросов, касающихся ведения пациентов:

- Подтверждает диагноз туберкулеза, установленный врачом. Рекомендует:

- Изменить диагноз на основании представленных материалов;

- Провести дополнительное обследование пациента с повторным представлением на комиссию;

- Направить пациента в специализированное диагностическое отделение;

- Изменить схему или режим лечения;

- Назначить препараты, не входящие в стандартный режим химиотерапии.

Решение комиссии оформляется протоколом, который передается по месту диспансерного наблюдения пациента, копия хранится у секретаря подкомиссии. В каждом случае выявления дефектов обследования или ведения это фиксируется в протоколе и обеспечивается обратная связь с филиалом, направившим пациента.

### Результаты исследования и обсуждение

Всего в 2014–2021 гг. на заседаниях подкомиссии ЦВК по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам рассмотрено 6023 случая. Объем работы подкомиссии был максимальным в 2016–2017 гг., а затем стал уменьшаться в связи со снижением абсолютного числа таких пациентов (таблица).

Максимум рассмотренных подкомиссией случаев пришелся на 2017 г. – 1075 чел., или более 20 пациентов за одно заседание, что составило 16,9% от числа всех пациентов, рассмотренных

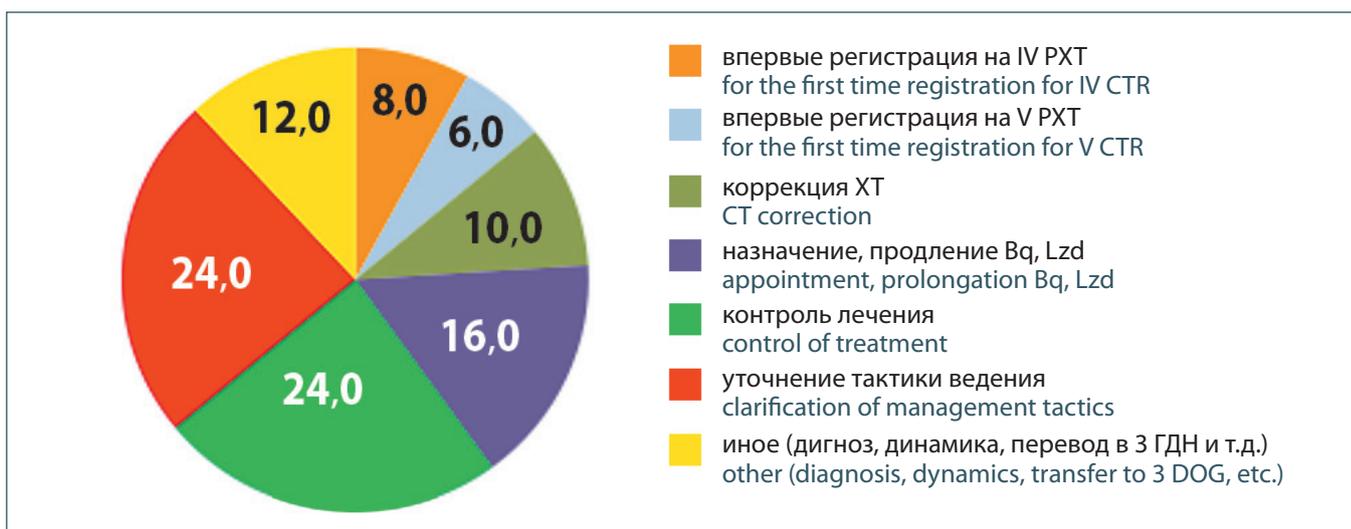


Рис. 2. Цель представления пациентов на подкомиссию ЦВК по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (% случаев)

Fig. 2. The purpose of presenting patients to the CVC subcommittee on tuberculosis with resistance of the pathogen to anti-tuberculosis drugs (% of cases)

на подкомиссиях ЦВК. В 2021 г. на долю подкомиссии ЦВК по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам пришлось уже только 9,5% рассмотренных всеми подкомиссиями ЦВК случаев – 675 чел.

#### Структура разбираемых на подкомиссии ЦВК по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам случаев

На долю москвичей приходится 52,5% рассмотренных случаев, жители других территорий Российской Федерации составили 29,1%, 13,5% пришлось на долю иностранцев и 4,9% – на лиц БОМЖ. Таким образом, почти половина рассмотренных случаев составляет непостоянное население г. Москвы, что соответствует его доле в регистрируемом показателе заболеваемости туберкулезом [2]. Впервые представлено на рассмотрение подкомиссии 30% случаев, 70% заключений пришлось на случаи мониторинга лечения.

Основными целями представления на подкомиссию ЦВК были (рис. 2): первичная регистрация на IV и V режимы химиотерапии с формированием при необходимости индивидуализированного сочетания противотуберкулезных препаратов (14% случаев), плановый контроль лечения (оценка эффективности терапии, переносимости лечения в сложных случаях – всего 24%), вынужденное изменение тактики ведения (24%), назначение и продление лечения бекваминолом и линезолидом (16%), коррекция режимов химиотерапии (10%), а также констатация клинического излечения, окончательное формулирование диагноза и прочие причины (12%).

Регулярный комиссионный разбор эффективности и переносимости противотуберкулезной терапии позволил оперативно реагировать на клинико-рентгенологические и микробиологические признаки неэффективного лечения,

максимально оперативно проводить коррекцию химиотерапии вследствие нежелательных побочных реакций.

#### Результаты лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при централизованном контроле

Критериями контролируемости туберкулеза служат основные эпидемиологические показатели (смертность, распространенность, заболеваемость), а технологическими индикаторами контроля являются критерии эффективности лечения.

В результате проводимых под централизованным контролем мероприятий число больных с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя снизилось в 4 раза: с 752 чел. в 2011 г. до 189 чел. в 2021 г. [3]. Это снижение произошло не за счет увеличения смертности, а в основном – вследствие клинического излечения больных.

При анализе динамики результатов лечения больных с МЛУ ШЛУ МБТ за шесть лет отмечен достоверный рост эффективности лечения (рис. 3). В когорте 2013 г. доля эффективных курсов лечения составила 45,9%, в когорте 2018 г. – 69,6% [3]. При этом отмечено снижение доли неэффективных курсов почти в 2 раза – с 14,0 до 7,9%, снижение доли досрочно прерванных лечение более чем в 2 раза – с 12,2 до 4,8%, снижение доли умерших от туберкулеза в 3 раза – с 8,7 до 2,8%. При этом, однако, доля умерших не от туберкулеза выросла с 8,2 до 10,9%.

В 2020 году распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя в г. Москве составила 1,5 на 100 тыс. населения, в то время как в России этот показатель равен 18,7 на 100 тыс. [2, 4]. Среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в г. Москве МЛУ возбудителя выявлена в 2020 г. только у 46 чел. – 0,7% от всего числа

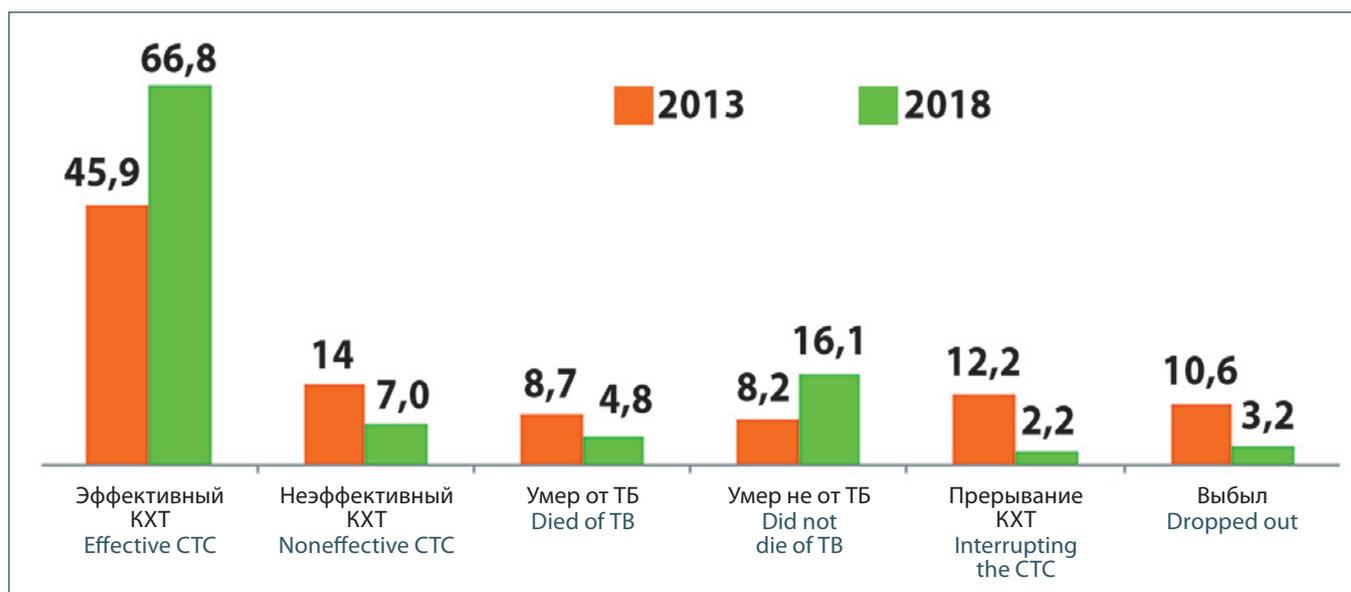


Рис. 3. Динамика результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, постоянное население г. Москвы, когорты 2013 и 2018 гг. (%)

Fig. 3. Dynamics of results of treatment of tuberculosis patients with MDR pathogen, permanent population of Moscow, cohorts of 2013 and 2018 (%)

впервые выявленных в стране больных с МЛУ возбудителя при доле г. Москвы в населении России, равной 8,6%.

Опыт работы подкомиссии ЦВК по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам показал, что, несмотря на снижение числа больных туберкулезом, доля клинически сложных случаев увеличивается. Это обусловлено «уходом» туберкулезного процесса в медико-биологические и социальные группы риска.

Первым фактором является значительное распространение фоновых и сопутствующих заболеваний как среди впервые выявленных больных, так и среди получающих повторные курсы лечения.

Коморбидность представляет в настоящее время существенную проблему во многих областях клинической медицины [5], при этом она крайне неоднородна, что обусловлено широким спектром вызывающих ее причин, до сих пор отсутствует в систематике заболеваний (МКБ-10) и не имеет единой терминологии. Влияние коморбидности на эффективность лечения всегда негативно и очень разнообразно. Она ухудшает прогнозы для выздоровления, для восстановления трудоспособности, для жизни, приводит к увеличению длительности лечения, к вынужденной полипрагмазии, увеличению числа осложнений и нежелательных побочных реакций на лечение, обуславливает снижение качества жизни.

В результате все чаще при лечении больных туберкулезом, в т.ч. и с МЛУ возбудителя складываются ситуации, когда по физиологическим или патологическим причинам возможно изменение фармакодинамических и/или фармакокинетических характеристик лекарственных препаратов. При этом, как правило, проведенные клинические исследования препаратов и

режимов химиотерапии подобные ситуации не рассматривают и в нормативных и инструктивных документах подобные ситуации не отражены.

К числу основных негативных последствий подобных ситуаций относятся:

- сужение спектра доступных противотуберкулезных препаратов;
- повышение частоты нежелательных побочных реакций (в т.ч. за счет редких и непредсказуемых) и увеличение их тяжести;
- необходимость дополнительных лечебно-диагностических мероприятий;
- необходимость тщательного клинического и лечебного мониторинга;
- повышение требований к квалификации медперсонала;
- снижение эффективности и увеличение длительности этиотропного лечения.

По опыту подкомиссии ЦВК МНПЦБТ по туберкулезу с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам, у больных с МЛУ возбудителя хотя бы одно заболевание, влияющее на формирование и реализацию режима противотуберкулезной химиотерапии отмечено в 86,3% случаев. Два и более подобных заболеваний отмечены у 65,1% больных с МЛУ и у 75,7% больных с ШЛУ возбудителя. Более всего распространены заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, хронические вирусные гепатиты, заболевания мочеполовой системы, сердечно-сосудистые заболевания (рис. 4).

Более чем у трети больных имеются в анамнезе указания на серьезные нежелательные явления при приеме противотуберкулезных препаратов [7]. Так, неврит слухового нерва (как

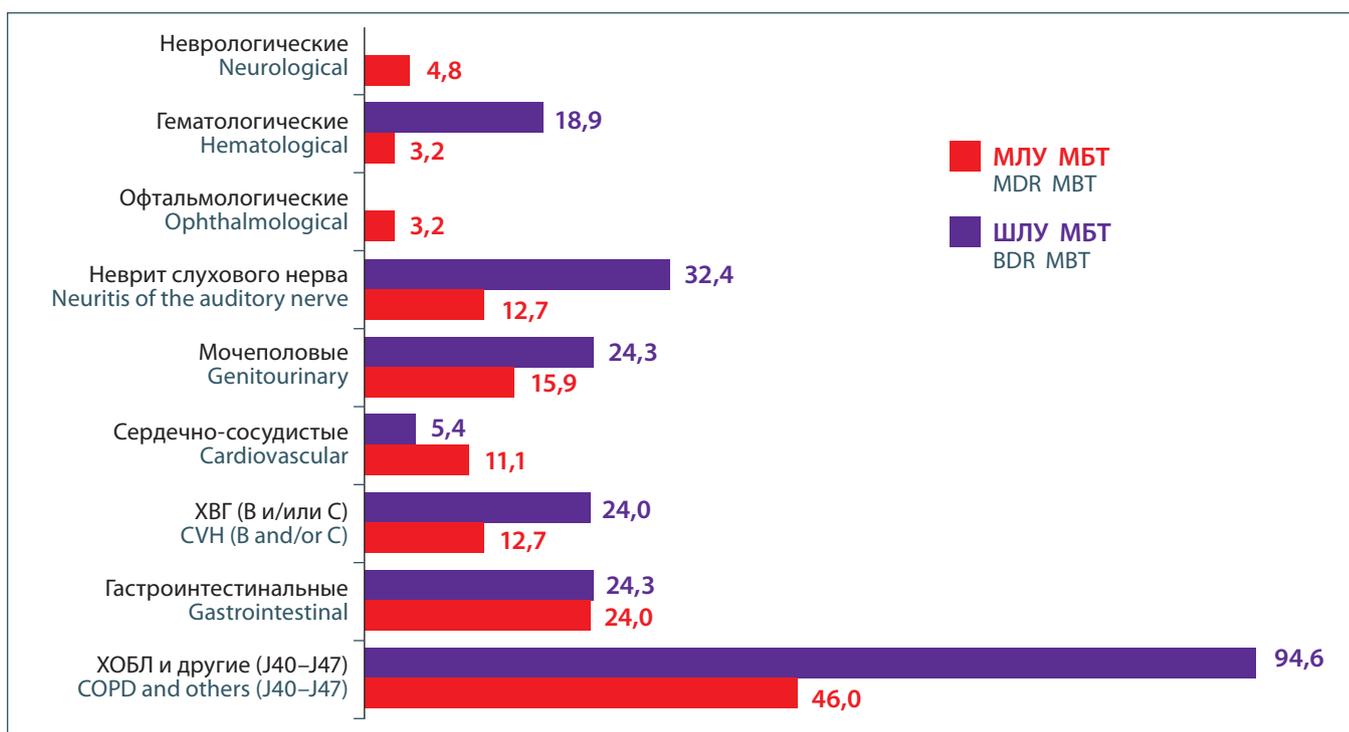


Рис. 4. Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя – постоянных жителей г. Москвы (%)

Fig. 4. Concomitant diseases in patients with respiratory tuberculosis with MDR of the causative agent – permanent residents of Moscow (%)

последствие лечения в прошлом аминогликозидами) отмечены у 32,4% больных с ШЛУ возбудителя.

Наиболее часто в реальной практике мы сталкивались с наличием энцефалопатии (противопоказан циклосерин) – более чем у 25% больных, гепатитами различного генеза (противопоказан пипразинамид) – более чем у 20%, патологией органа зрения (противопоказаны этамбутол и линезолид) – более чем у 25% и органа слуха (противопоказаны инъекционные препараты) – у 16,0% пациентов. Кардиальная патология (имевшая место у 4,1% больных) и патология почек (у 6,1%), служившие препятствием к формированию оптимального режима химиотерапии, встречались значительно реже, но в то же время с клинической точки зрения обусловленные ими противопоказания были весьма серьезными.

Таким образом, наличие сопутствующей патологии препятствует назначению, по крайней мере, одного из показанных противотуберкулезных препаратов, входящих в число наиболее эффективных (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин), не менее чем у 25% пациентов.

Противопоказания к назначению противотуберкулезных препаратов вследствие серьезных сопутствующих заболеваний не являются абсолютными (сохраняется возможность их назначения по жизненным показаниям), но практически всегда требуются дополнительные медикаментозные назначения и проведение дополнительных и/или более частых контрольных исследований.

Таким образом, значительное разнообразие вариантов режимов химиотерапии, основанных на применении в первую очередь новых противотуберкулезных препаратов, обусловлено ограничениями, накладываемыми как спектром лекарственной чувствительности МБТ, так и плохой переносимостью некоторых препаратов пациентами в прошлом и/или коморбидным фоном.

При анализе когорты включенных в исследование пациентов, которым были назначены новые режимы химиотерапии по поводу туберкулеза с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, было выявлено частое наличие у них устойчивости возбудителя не только к традиционным препаратам резервного ряда, но и к препаратам, являющимся «ядром» новых режимов.

Так, у 9,2% выявлены МБТ, устойчивые к моксифлоксацину, и у 10,9% – устойчивые к левофлоксацину. Устойчивость к циклосерину имели МБТ у 3,1% больных и к линезолиду – у 0,7% больных. Во всех этих случаях не представлялось возможным сформировать предписываемый минимальный четырехкомпонентный режим химиотерапии только на основании использования наиболее эффективных препаратов (группы А и В по ВОЗ).

Однако гораздо чаще, что вполне естественно, имела место устойчивость выделенных от пациентов МБТ к традиционным противотуберкулезным препаратам, применяемым еще с 1950-х годов. Только капреомицин (устойчивость у 29,9%) и

амикацин (устойчивость у 21,8%) были потенциально эффективны более чем у 70% больных. Устойчивость к аminosалициловой кислоте выявлена у 40,1%, к пиразинамиду – у 51,4%, к этамбутолу – у 64,6%, канамицину – у 67,3% и к этионамиду/протионамиду – у 68,4%. При таком распространении лекарственной устойчивости МБТ вопрос о формировании режима из пяти-шести потенциально эффективных противотуберкулезных препаратов становится достаточно сложным.

Все это затрудняет выработку общих рекомендаций по ведению коморбидных больных и требует в каждом случае индивидуального подхода к формированию и реализации режима этиотропной химиотерапии туберкулеза, что должно быть предметом комиссионного рассмотрения.

Следующим важным вопросом является обеспечение непрерывности курса этиотропной химиотерапии туберкулеза в случае развития нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов.

На рассмотрение подкомиссии ЦВК по туберкулезу с МЛУ/ШЛУ возбудителя выносили в первую очередь случаи развития нежелательных побочных реакций (НПР) химиотерапии 2-й степени (в большинстве случаев требовалась отмена противотуберкулезных препаратов, дополнительные обследования и медикаментозные назначения) и 3–4-й степени (тяжелые реакции, в некоторых случаях с угрозой жизни, требующие наблюдения и интенсивной терапии в отделении реанимации). Частота развития подобных НПР составила у больных туберкулезом, получающих этиотропную химиотерапию по IV и V режимам, составила для НПР 2-й ст. 33,2%, а для НПР 3–4-й ст. – 5,3%. Коррекция режимов химиотерапии с исключением и/или заменой противотуберкулезных препаратов понадобилась вследствие НПР в целом у 52,5% (95%ДИ 41,7–63,1%) пациентов, причем в 2,5% случаев химиотерапию вынужденно отменяли полностью, сроком от недели до 1,5 месяца.

Одним из доказанных препятствий на пути повышения эффективности лечения остается низкая приверженность пациентов к лечению. В 2015 году А.В. Филиппов с соавторами разработали и внедрили «Шкалу приверженности пациентов к лечению» [20]. При использовании данной шкалы у 17,8% пациентов выявлены индифферентное отношение к лечению и высокая вероятность пропуска приема дозы противотуберкулезных препаратов без внешнего контроля, а у 3,2% – стремление уклониться от приема препаратов при отсутствии явного заявления об отказе от лечения. Таким образом, по меньшей мере у 20% пациентов важной задачей является обеспечение должной приверженности пациента к лечению. Все эти случаи требуют повторных разъяснительных бесед медперсонала с пациентом, привлечения консультанта-психолога. В ряде случаев целесообразно приглашать пациентов на подкомиссию с целью проведения разъяснительной беседы и повышения мотивации к лечению.

## Заключение

Опыт работы подкомиссии ЦВК МНПЦБТ по туберкулезу с лекарственной устойчивостью возбудителя в 2013–2021 гг. показал возможности централизованного контроля назначения и реализации режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя в деле повышения эффективности лечения данной группы больных, что доказано не только повышением показателей эффективности лечения, но и снижением эпидемиологических показателей туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя в г. Москве.

В то же время у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя регистрируется нарастание частоты коморбидной патологии (туберкулез – как вторая, третья, четвертая и т.д. по счету болезнь), учащение иммунодефицитных состояний (врожденных и/или приобретенных), а также утяжеление социальной структуры заболевших туберкулезом. Вследствие этого неизбежно будет все чаще возникать необходимость индивидуализации химиотерапии, следовательно, роль ЦВК будет также расти. Также это означает, что повышаются требования к врачу-фтизиатру как к клиницисту, который должен разбираться в лечении разнообразной соматической и психической патологии. Расширяются потребности противотуберкулезных учреждений в оснащении медикаментами для лечения широкого спектра заболеваний. Все это существенно повышает роль комиссионных разборов пациентов и назначения комплексной терапии, учитывающей особенности конкретного пациента.

Основными направлениями в деле повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя представляются:

- рассмотрение на ЦВК всех случаев развития нежелательных побочных реакций 3-й и 4-й степени тяжести;
- учет возможного негативного влияния коморбидного фона при назначении режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза и разработка программ коррекции вызванных коморбидными заболеваниями расстройств;
- своевременная оценка уровня приверженности пациента к лечению и ранняя индивидуальная коррекция низкой мотивации к излечению;
- тщательный контроль внедрения новых лекарственных препаратов и новых режимов химиотерапии.

Центральная врачебная комиссия противотуберкулезного учреждения является действенным механизмом, позволяющим повысить эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

## Литература

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-10 (2020 г.) / Под ред. Е.М. Богородской. – М.: Спутник+, 2021. – Гл. 5. – С. 115–128.
3. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д., Синицын М.В., Воробьев А.А., Богородская Е.М. Эффективность лечения больных туберкулезом // Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-10 (2020 г.) / Под ред. Е.М. Богородской. – М.: Спутник+, 2021. – Гл. 10. – С. 179–197.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5–17. <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
5. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий Врач. – 2013. – № 6. – С. 66–68.
6. Греймер М.С., Гинзбург З.И., Стрелетова Т.И. и др. Организация комплексного централизованного контроля за качеством обследования и лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза – 1984. – № 5 – С. 18–22.
7. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
8. Кочеткова Е.Я., Данилова И.Д., Деменок И.Н., Петрова Л.Е., Шибанов А.М. Опыт работы выездной центральной врачебной комиссии в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9. – № 2. – С. 18–24.
9. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 23.03.2003 г. Приложение 1. Инструкция по централизованному контролю за диспансерным наблюдением больных туберкулезом. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/4179360/7dede6ac8f25be619ed07c17ed1c62c9/> (Дата обращения 01.12.2022).
10. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023). [Электронный ресурс] URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Дата обращения 01.12.2022).
11. Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии в медицинской организации: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н. [Электронный ресурс] URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=227864> (Дата обращения 01.12.2022).
12. Осинковский Д.Ф., Чернецкий В.Д. Совершенствование работы ЦВКК в современных условиях // X Всесоюзный съезд фтизиатров: Тезисы докладов. – Киев. – 1986. – С. 179–180.
13. Перельман М.И. Больной туберкулезом и врач-фтизиатр // Пробл. туберкулеза и болезней легких 2006. – № 5. – С.3–3.
14. Пучков К.Г., Климов Г.В., Сенчихина О.Ю., Стерликов С.А., Соколова И.А. Работа центральной врачебно-контрольной комиссии как пример решения практических задач и определения путей развития противотуберкулезной помощи детям в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 24–31.
15. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы) / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов, Ю.В. Михайлова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
16. Рудой Н.М., Либенсон А.С., Моделевский Б.Ш. Эффективность централизованного контроля за эффективностью деструктивного контроля легких у впервые выявленных больных и их лечением // Проблемы туберкулеза. – 1985. – № 2. – С. 8–11.
17. Система централизованного контроля за основными противотуберкулезными мероприятиями: метод. рекомендации / М.В. Шилова, Т.А. Бутаева. – М.: Министерство здравоохранения РСФСР, 1979. – 21 с.
18. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. ID 16. – 2020. [Электронный ресурс] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1) (Дата обращения 01.11.2021.).
19. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. ID 16. – 2022. [Электронный ресурс] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2) (Дата обращения 10.12.2022.).
20. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А., Кубракова Е.П., Титомер А.И., Казаков А.И. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 42–49.
21. Шилова М.В. Система централизованного управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом (на уровне головных противотуберкулезных учреждений административных территорий): методические указания. Приложение 4 к приказу Минздравмедпрома Российской Федерации от 22 ноября 1995 г. № 324 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации». [Электронный ресурс] URL: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293720/4293720758.htm>. (Дата обращения 10.12.2022).

22. *The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014).* [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1) (Дата обращения: 05.11.2020.).
23. *Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009.*  
[Электронный ресурс] URL: [http://www.who.int/tb/publications/2009/who\\_htm\\_tb\\_2009\\_420\\_beforeprint.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf). (Дата обращения 29.03.2015).
24. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva: World Health Organization, 2019.*  
[Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>  
(Дата обращения 29.03.2019.).
25. *WHO Global Tuberculosis Programme: The End TB Strategy. – 2021.*  
[Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy> (Дата обращения 07.11.2021.).
26. *WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. (WHO/TB/94.179). – Geneva, World Health Organization, 1994. – 13 p.*  
[Электронный ресурс] URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58717/WHO\\_TB\\_94.179.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58717/WHO_TB_94.179.pdf?sequence=1&isAllowed=y)  
(Дата обращения 05.11.2021.).

#### Об авторах

**Авдентова Виктория Борисовна** – врач-методист отделения организации противотуберкулезной помощи в лечебно-профилактических учреждениях отдела организации и контроля за проведением противотуберкулезных мероприятий в г. Москве, научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел.: +7 (495) 603-30-83

e-mail: AvdentovaVB@zdrav.mos.ru

**Филиппов Алексей Вениаминович** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел.: +7 (909) 923-47-34

e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

**Борисов Сергей Евгеньевич** – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

**Николенко Николай Юрьевич** – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 970-61-16

e-mail: nunikolenko@generium.ru

**Родина Ольга Викторовна** – заведующая туберкулезным легочным отделением № 3 Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (903) 7480-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru