

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по фтизиатрии Департамента
здравоохранения города Москвы



М.В. Синицын
« 10 » 01 _____ 2020 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № _____



2020 г.

**МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В
МЕГАПОЛИСЕ**

Методические рекомендации № 18

Москва – 2020

**МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В
МЕГАПОЛИСЕ**

Методические рекомендации

Москва – 2020

УДК 616.24.002.5:579.252.55
ББК 52.64-51.9

Учреждение-разработчик:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»)

Составители:

Литвинов В.И. – научный руководитель, академик РАН, д.м.н., профессор

Синицын М.В. – исполняющий обязанности директора, к.м.н.

Белиловский Е.М. – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза, к.б.н.

Краснова М.А. – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, к.м.н.

Борисов С.Е. – заместитель директора по научно-клинической работе, д.м.н.

Сафонова С.Г. – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, д.б.н.

Темлякова А.О. – научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза

Хахалина А.А. – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, к.б.н.

Данилова И.Д. – заведующая отделением организации противотуберкулезной помощи в ЛПУ, к.м.н.

Михайлова Ю.Д. – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, к.б.н.

Носова Е.Ю. – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, к.м.н.

Перетоккина И.В. – научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, врач-бактериолог

Фрейман Г.Е. – заведующий централизованной бактериологической лаборатории, к.м.н.

Рецензенты:

Стерликов С.А. – заместитель руководителя по программному мониторингу, Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ, ФГБУ «ЦНИИОИЗ», д.м.н.

Кочеткова Е.Я. - заведующий организационно-методическим отделом по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, д.м.н.

Рекомендации предназначены для руководителей противотуберкулезных учреждений, организаторов здравоохранения, эпидемиологов, специалистов лабораторной практики, специалистов по логистике и статистике.

В методических рекомендациях описаны положения по организации надзора за лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза в мегаполисе, представленных с учетом Российских нормативных документов и принципов ВОЗ

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Коллектив авторов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. Основные принципы организации эпидемиологического надзора за устойчивостью микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.....	11
1.1. Механизмы эпидемиологического надзора.....	11
1.2. Система эпидемиологического надзора, основанная на постоянном рутинном тестировании лекарственной чувствительности.....	13
1.3. Периодические выборочные исследования.....	13
1.4. Молекулярно-генетические и молекулярно-эпидемиологические исследования.....	15
1.5. Системы дозорного эпидемиологического надзора.....	17
2. Основные требования к структуре информации, отчетности и анализу данных в СЭН ЛУ МБТ.....	18
2.1. Классификация пациентов по истории лечения.....	18
2.2. Показатели, используемые при обработке и анализе данных.....	20
2.3. Основные показатели для оценки выявления и диагностики больных РУ/МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза.....	23
2.4. Описание результатов молекулярно-генетических исследований распространения мутаций, ассоциированных с устойчивостью <i>M. tuberculosis</i> к противотуберкулезным препаратам.....	27
2.5. Формирование отчетов в рамках постоянно действующей системы эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.....	28
2.6. Факторы, влияние которых необходимо оценивать при анализе данных.....	29
2.7. Источники информации, учетные формы и процедуры сбора информации о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.....	30
3. Обеспечение качества проведения тестов на лекарственную чувствительность.....	32
3.1. Внутрилабораторный контроль качества.....	32
3.2. Внешняя оценка качества и роль референс-лабораторий и лабораторий, являющихся утверждёнными центрами передового опыта ВОЗ.....	33
4. Этические принципы.....	35
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	37
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1.....	40
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2.....	46
ПРИЛОЖЕНИЕ № 3.....	55

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

ГОСТ Р 50779.10-2000 Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения

ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов

ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа

Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Приказ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 07.04.2015 № 154 «О совершенствовании отраслевого статистического наблюдения за туберкулезом в г. Москве»

Приказ Минздрава РФ от 13.02.2004 № 50. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

Приказ Минздрава от РФ 13.03.2019 г. № 127н, «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом министерства здравоохранения российской федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Лекарственная устойчивость – устойчивость микобактерий туберкулёза к одному или нескольким противотуберкулёзным препаратам.

Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулёзному препарату.

Множественная лекарственная устойчивость – одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам.

Широкая лекарственная устойчивость – одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину, к любому из фторхинолонов и одному из инъекционных препаратов II ряда (канамицину, амикацину или капреомицину).

Фенотипические методы – культивирование микобактерий туберкулёза на различных питательных средах, их идентификация и определение лекарственной чувствительности в присутствии противотуберкулёзных препаратов.

Молекулярно-генетические методы – выявление ДНК микобактерий туберкулёза в диагностическом материале, определение специфических мутаций, связанных с устойчивостью к определенным противотуберкулёзным, антибактериальным препаратам и определение видоспецифических генов для видовой идентификации микобактерий.

СОКРАЩЕНИЯ

АРТ	<i>антиретровирусная терапия</i>
ВИЧ	<i>вирус иммунодефицита человека</i>
ВОЗ	<i>Всемирная организация здравоохранения</i>
ГДУ	<i>группа диспансерного учета</i>
ИЛЧ	<i>исследование на лекарственную чувствительность</i>
ЛУ	<i>лекарственная устойчивость</i>
МЭИ	<i>молекулярно-эпидемиологические исследования</i>
МГМ	<i>молекулярно-генетические методы</i>
МГИ	<i>молекулярно-генетические исследования</i>
МЛУ	<i>туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; устойчивость, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину</i>
МЛУ МБТ	<i>микобактерия туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью</i>
ОМО	<i>организационно-методический отдел</i>
ОЭМТ	<i>отдел эпидемиологического мониторинга туберкулеза</i>
СЭН ТБ	<i>система эпидемиологического надзора за туберкулезом</i>
СЭН ЛУ	<i>система эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам</i>
ТБ	<i>туберкулез</i>
ТЛ	<i>туберкулез легких</i>
ТОД	<i>туберкулез органов дыхания</i>
ШЛУ	<i>туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью; МЛУ с дополнительной устойчивостью к какому-либо фторхинолону и инъекционному противотуберкулезному препарату второго ряда (амикацину, канамицину или капреомицину)</i>
ШЛУ МБТ	<i>микобактерия туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью</i>
ЭН ЛУ	<i>эпидемиологический надзор за лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам</i>

ВВЕДЕНИЕ

В 2014 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, одобряющую новую Глобальную стратегию по туберкулезу на период после 2015 года. В документе ВОЗ 2018 года, где представлены основные положения новой стратегии («Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения» [13]), подчеркивается, что «проблема устойчивости к противотуберкулезным препаратам является серьезной угрозой прогрессу на глобальном уровне и должна решаться оперативно и надлежащим образом».

Несмотря на значительные усилия Российской Федерации, приведшие к снижению заболеваемости и смертности, современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в стране все еще остается напряженной. Распространение возбудителя с множественной и широкой лекарственной устойчивостью снижает эффективность лечения и увеличивает смертность. Дополнительным фактором, осложняющим борьбу с туберкулезом, является распространение ВИЧ-инфекции.

В настоящее время г. Москва - один из наиболее эпидемиологически безопасных по туберкулезу субъектов Российской Федерации (РФ) [17]. В то же время, вопрос контроля распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя в городе сохраняет актуальность. В 2018 г. 17,7% впервые выявленных больных имели туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью¹ (МЛУ МБТ), а среди всех больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете, таких пациентов уже почти 40%. Таким образом, максимальное выявление и охват эффективным лечением больных туберкулезом с МБТ, устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам, является одним из основных направлений борьбы с туберкулезом как в настоящее время, так и в ближайшей перспективе [2].

В этих условиях необходимо обеспечение эффективного надзора за распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ, что было подчеркнуто в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA62.15 в 2009 году "Профилактика и контроль туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью" [3]: "обеспечить всеобщий доступ к диагностике и лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью", включая "укрепление информационных систем в здравоохранении и систем надзора для обеспечения выявления и мониторинга эпидемиологического профиля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также мониторинга достижений в области его профилактики и контроля".

Начиная с 1994 года ВОЗ и Международный Союз Борьбы с Туберкулезом и Болезнями Легких ("The Union") собирают и анализируют данные по ТБ с ЛУ в рамках Глобального проекта [25], осуществляя сбор, анализ и оценку данных по устойчивости к противотуберкулезным препаратам во всем мире на систематической и постоянной основе. В Российской системе федерального статистического наблюдения данные о распространении туберкулеза с МЛУ МБТ среди постоянного населения начали регистрировать с 1999 г., а в учреждениях ФСИН - с 2005 г.

Проведенные в 2005–2007 гг. мероприятия по улучшению качества работы лабораторий, а также регистрации и наблюдению случаев МЛУ МБТ, приведение к международным стандартам методик расчета, существенно повлияли на повышение информативности и качества отчетных данных [8]. В то же время, регистрируемые уровни распространения МЛУ МБТ могут существенно отличаться от реального его значения в популяции. Сведения, получаемые из действующих отчетных форм, дают лишь общую оценку проблемы лекарственной устойчивости.

¹ *M. tuberculosis* с устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину, см. далее в тексте

Традиционные проблемы, вызванные непростой социально-демографической структурой больных туберкулезом в большом городе (мегаполисе), связанные со значительной миграционной нагрузкой, существенной долей лиц недавно переехавших в Москву из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом, более заметным, чем в других городах, числом лиц БОМЖ и относительно непростой логистикой лабораторных исследований влияют на достоверность эпидемиологической оценки распространения различных штаммов *M.tuberculosis* в столице.

«Занос» мигрантами в популяцию постоянного населения различных штаммов микобактерий, в том числе микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), создает дополнительную эпидемиологическую нагрузку по туберкулезу [8]. Оценка этого явления требует использования в рамках системы мониторинга методов молекулярной эпидемиологии.

Получаемые эпидемиологические данные по уровню и характеру ЛУ МБТ могут использоваться для:

- оценки тенденций и прогнозирования вероятности возникновения и распространения ЛУ МБТ, с учетом ее механизмов, путей распространения, видовой принадлежности резистентных микроорганизмов, факторов риска и характеристик пациентов, предрасполагающих к возникновению ЛУ МБТ, последствий их для пациента и системы здравоохранения (неэффективность терапии, удлинение сроков госпитализации, повышение стоимости лечения и пр.);
- информирования органов здравоохранения соответствующего уровня с целью разработки стратегии сдерживания распространения лекарственной устойчивости, планирования и проведения надлежащих мероприятий по борьбе с распространением ЛУ МБТ;
- обновления рекомендаций по лечению туберкулеза с точки зрения обоснования использования стандартных (эмпирических) режимов химиотерапии и внедрения новых противотуберкулезных препаратов.

Настоящие методические рекомендации разработаны на основе опыта эпидемиологического надзора за туберкулезом, накопленного в Российской Федерации и городе Москве. В документе учтены также рекомендации ВОЗ 2019 года [27].

Целью настоящих рекомендаций является совершенствование действующих систем эпидемиологического надзора по разделу изучения распространения микобактерий с лекарственной устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам (ПТП) среди населения мегаполиса.

Методические рекомендации включают положения по организации надзора за ЛУ МБТ, представленные с учетом российских нормативных документов, принципов, заложенных в руководства ВОЗ и опыта реализации системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза (СЭМТ) в г. Москве.

Методические рекомендации предназначены для руководителей противотуберкулезных учреждений, организаторов здравоохранения, эпидемиологов, специалистов лабораторной практики, специалистов по логистике и статистике.

Методические рекомендации состоят из двух частей и трех приложений.

Первая часть посвящена общим принципам организации надзора за ЛУ МБТ, включая описание механизмов и систем эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам (СЭН ЛУ МБТ).

Вторая часть посвящена требованиям к структуре данных, собираемых в рамках как постоянно действующей, так и периодической (выборочной) СЭН ЛУ МБТ; рассматривается минимальный набор показателей для оценки эффективности программы контроля туберкулеза с МЛУ МБТ. В этом разделе также приводятся требования к анализу и интерпретации данных, получаемых в рамках СЭН ЛУ МБТ.

В приложениях приведены:

- пример протокола по проведению пилотного выборочного исследования,
- структура данных, используемая при проведении молекулярно-генетических исследований в рамках системы надзора за ЛУ МБТ,
- примеры учетных и отчетных форм для проведения эпидемиологических исследований по распространению ЛУ МБТ

1. Основные принципы организации эпидемиологического надзора за устойчивостью микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам

1.1. Механизмы эпидемиологического надзора

"Надзор" означает систематические и непрерывно действующие сбор, составление и анализ данных медико-санитарного назначения и своевременное распространение медико-санитарной информации для оценки и необходимых ответных мер в области общественного здравоохранения.

из Международных медико-санитарных правил (2005 г.), принятых на 58 Всемирной ассамблее здравоохранения [24]

Согласно методическим указаниям Федерального центра госсанэпиднадзора Минздрава России 2004 г. по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [7], «эпидемиологический надзор за устойчивостью к антибактериальным препаратам представляет собой систематический постоянный процесс сбора и анализа данных для количественной оценки распространенности микроорганизмов с резистентностью к антибиотикам и ее временной динамики».

Согласно положениям ВОЗ [25], при сборе данных в рамках надзора за ЛУ МБТ необходимо придерживаться трех основных принципов:

1. Данные должны быть **репрезентативны** по отношению к оцениваемой территории (или стране в целом); в случае проведения специальных выборочных исследований, размер выборки должен позволять проводить эпидемиологический анализ стандартными методами.

2. Оценка распространения ЛУ МБТ должна проводиться отдельно среди впервые выявленных и больных туберкулезом, взятых на повторный курс лечения, то есть **информация о наличии или отсутствии предыдущего лечения** должна быть достоверна и доступна.

3. **Лабораторные методы**, используемые для оценки ЛУ МБТ, должны быть из числа рекомендованных ВОЗ и проводиться при наличии **системы оценки качества лабораторных исследований**, включающей взаимодействие с одной из супранациональных референс-лабораторий.

В Российской Федерации лабораторные методы, используемые для оценки ЛУ МБТ и получения информации для СЭН ЛУ МБТ, должны иметь разрешения для применения в стране.

Виды СЭН ЛУ МБТ подразделяются по **периодичности** проведения, степени **охвата**, методике **выполнения** и по используемому подходу к **сбору данных** [7].

Существуют два основных подхода к **периодичности** проведения ЭН за лекарственной устойчивостью:

- **Постоянный** (или, как обозначается в документах ВОЗ - «рутинный») мониторинг ЛУ МБТ, который осуществляется в рамках постоянно действующей системы эпидмониторинга, которая собирает информацию на основе утвержденных учетных форм и формирует на ее основе отчетные формы и ответы на целевые запросы, касающиеся ЛУ МБТ.

- **Специальные (выборочные или эпизодические) эпидемиологические исследования** ЛУ МБТ, ставящие цели:

- периодической оценки распространения ЛУ МБТ, прежде всего, в территориях, где СЭН ЛУ МБТ не работает или имеющаяся система надзор недостаточного качества,

- периодической проверки качества данных СЭН ЛУ МБТ,

- изучения вспышек ЛУ МБТ среди определенных групп больных.

По степени охвата выделяют два типа эпидемиологического надзора ЛУ МБТ:

- **Всеобъемлющий** (полный) ЭН, при котором предусматривается исследование ЛУ МБТ во всей популяции, т.е. включает в себя сбор данных о чувствительности МБТ, выделенных у всех больных туберкулезом, зарегистрированных на данной территории (в данном учреждении), у которых была получена культура МБТ для проведения ИЛЧ.

- **Сигнальный** (выборочный) эпидемиологический надзор подразумевает сбор данных на ограниченной территории или у определённой части популяции. Полученные сведения могут служить индикаторами распространения ЛУ МБТ во всей популяции в целом. Размер обследуемой выборки больных определяется исходя из требуемой статистической мощности предполагаемых результатов, т.е. обследуемая выборка должна быть репрезентативной для всей популяции.

По методике выполнения эпидемиологический надзор может быть [7]:

- **пассивным**, основанным на поступлении отчётов с мест, когда не предпринимается специальных усилий по получению данных;

- **активным**, при котором затрачиваются регулярные усилия для получения данных о лекарственной устойчивости непосредственно на местах, например, во время мониторинговых визитов.

В зависимости от используемого подхода к сбору данных, ЭН также может быть [9]:

- **рутинным**, включающим регулярное, систематическое получение определённого набора данных, например, в рамках действующей общей системы эпидемиологического надзора по туберкулезу, осуществляющей контроль за регистрацией, диспансерным наблюдением и лечением пациентов,

- **расширенным**, включающим получение дополнительных сведений в соответствии с заранее определённым планом, как правило, в рамках выборочного исследования.

Выбор вида эпидемиологического надзора определяется конкретными целями и задачами исследования, а также наличием финансовых и технических ресурсов.

В рамках стандартизированных методологических подходов, разработанных для Глобального Проекта ВОЗ/IUATLD [2, 25], используются два основных механизма СЭН ЛУ МБТ, которые позволяют проводить сравнение территорий в течение определенного периода и оценивать временной тренд показателей:

- надзор, основанный на рутинном постоянном тестировании лекарственной чувствительности всех больных туберкулезом², и

- периодические специальные исследования ЛУ МБТ на основе выборки больных туберкулезом.

При проведении СЭН ЛУ МБТ лекарственную чувствительность МБТ определяют только при регистрации **нового случая заболевания** (впервые выявленного больного или рецидива) и/или **нового курса лечения**. Т.е. осуществляют сбор информации о результатах ИЛЧ, сделанных до начала курса химиотерапии (ХТ) у впервые выявленного больного туберкулезом, рецидива туберкулеза или у зарегистрированного на повторный курс ХТ после неудачи лечения или после прерывания курса. Этот принцип был введен при проведении Глобального проекта ВОЗ.

Данные, получаемые при регистрации заболевания или на начало курсов ХТ, удобны для сравнения и корректной оценки тренда ЛУ МБТ в территории, но они не могут быть использованы для расчета числа случаев ЛУ МБТ, имеющих место в территории **на определенный момент времени**. Последнее отражает уровень распространенности туберкулеза с ЛУ МБТ.

² В документах ВОЗ данный тип надзора обозначается термином «*routine surveillance*»

В то же время данный показатель необходим для оценки ресурсов, требуемых для ведения больных туберкулезом с ЛУ МБТ, прежде всего, для определения потребности в противотуберкулезных препаратах второго (резервного) ряда. Знание числа случаев МЛУ МБТ на отчетный момент времени является важным инструментом планирования мероприятий по контролю над туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

В отличие от большинства стран мира, существующая в Российской Федерации система диспансерного учета больных ТБ позволяет рассчитать число больных с МЛУ МБТ на определенный момент времени (например, на конец года), и получать показатель, отражающий распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ.

1.2. Система эпидемиологического надзора, основанная на постоянном рутинном тестировании лекарственной чувствительности

Система ЭН, основанная на рутинной, постоянно получаемой информации, включающей сведения о результатах ИЛЧ МБТ у всех зарегистрированных больных туберкулезом, предоставляет достаточно полную информацию по структуре лекарственной устойчивости среди различных групп пациентов. Построенная таким образом СЭН ЛУ МБТ способна определять тенденции развития ситуации по ЛУ МБТ и выявлять вспышки ЛУ МБТ для проведения необходимых мероприятий. Результаты ИЛЧ формируют основу для регистрации, учета, наблюдения и лечения больных с ЛУ МБТ с использованием эмпирических или индивидуальных режимов лечения.

Необходимо отметить, что в регионах, где отсутствует возможность проведения рутинных ИЛЧ должного качества для всех случаев туберкулеза, система надзора должна быть нацелена в первую очередь на проведение ИЛЧ у больных туберкулезом с высоким риском ЛУ МБТ.

Как минимум должно быть организовано проведение ИЛЧ для всех ранее леченных больных туберкулезом или с неизвестной историей лечения. Анализ должен быть проведен отдельно для следующих групп пациентов с повторным лечением: рецидивов ТБ, случаев лечения после неудачи ХТ, случаев продолжения лечения после досрочного прерывания курса ХТ и других ранее леченных больных [16], прежде всего, пациентов с хроническими формами туберкулеза, среди которых доля МЛУ МБТ может достигать 80% [4].

1.3. Периодические выборочные исследования

Действующая в г. Москве, как в субъекте РФ, система мониторинга туберкулеза обеспечивает определенный объем информации, которую можно использовать для общей оценки распространения туберкулеза с ЛУ МБТ среди населения.

Традиционные проблемы, связанные с непростой социально-демографической структурой больных туберкулезом, значительной миграционной нагрузкой, существенной долей лиц недавно переехавших в Москву из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом и, наконец, относительно непростой в условиях мегаполиса логистикой лабораторных исследований влияют на достоверность эпидемиологической оценки распространения различных штаммов *M.tuberculosis* в столице.

Кроме того, сведения, получаемый в рамках постоянно действующей СЭН ЛУ МБТ имеют ряд ограничений для получения информации необходимого объема (полноты) и качества о распространении ТБ с ЛУ МБТ:

- в процессе работы постоянной СЭН результаты в общем случае получают в нескольких лабораториях, с различным качеством проводимых исследований, что не всегда позволяет сопоставлять полученные в них данные.

- в отчетных формах результаты ИЛЧ доступны только для ограниченного числа ПТП, для остальных необходимо иметь доступ к первичной документации (например, карте № 01-ТБ), что не всегда возможно организовать для всех пациентов,
- из-за ограниченности ресурсов не для всех пациентов проводят ИЛЧ на полный набор ПТП, используемых в клинической практике субъекта (города),
- как правило, отсутствуют нормативы по периодичности проведения ИЛЧ у больных с хроническими формами туберкулеза (состоящих на учете во II ГДУ), такие пациенты часто выпадают из рутинного мониторинга, хотя именно среди них наблюдается наиболее высокий уровень ЛУ к большинству ПТП [4],
- не всегда в первичной документации, на основе которой составляются отчеты, приводят результат, обозначающий отсутствие ЛУ к изучаемому ПТП (чувствительность к ПТП), а фиксируют только наличие устойчивости,
- информация о результатах ИЛЧ у непостоянных жителей мегаполиса, которые составляют в настоящее время свыше 50% больных, может быть неполной вследствие их значительной миграции и частого выбытия за пределы доступности со стороны фтизиатра,
- не всегда на практике четко выполняют требование проведения ИЛЧ до начала курса лечения, что может быть связано с наличием данного условия только в инструкциях к приказу Минздрава России от 13 февраля 2004 № 50 [10] и отсутствием подобных указаний в инструкциях к отчетным формам по туберкулезу № 33 и № 8; решение этого вопроса требует особого протокола, который, как правило, разрабатывают именно при подготовке выборочных исследований.

В связи с этим необходимо сочетание постоянно действующей СЭН ЛУ МБТ с периодически организуемым выборочным исследованием по разработанному протоколу.

Проведение периодических выборочных исследований по оценке распространения лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза среди различных слоев населения является необходимым атрибутом качественно функционирующей системы мониторинга туберкулеза в любой стране мира³.

Выборочные исследования распространения лекарственной устойчивости МБТ проводят с определенной периодичностью на основе утвержденных протоколов, разработанных специалистами организационно-методического отдела и/или отдела эпидемиологического мониторинга и микробиологической лабораторной службы города.

Протокол должен включать:

- описание целей и причин проведения исследования; необходимость проведения очередного выборочного исследования может быть связана с введением новых схем лечения, серьезными изменениями в ходе реализации программы борьбы с ТБ, существенными воздействиями социально-экономических факторов,
- описание групп пациентов, у которых будет проведено ИЛЧ,
- логистику проводимых исследований с указанием используемых методик и вида исследуемого материала,
- оценку необходимого размера выборок различных групп исследуемых пациентов, рассчитанных на основе рекомендованных формул и методов [23], с учетом получения статистически достоверных и репрезентативных результатов, в отношении населения отдельного региона или определенной группы больных, регистрируемых в течение изучаемого периода. Для оценки размера выборки устанавливают требуемую статистическую мощность ожидаемого результата, уровень достоверности при сравнении показателей и ширину доверительного интервала получаемых показателей.

³ В Российской Федерации имеется крайне ограниченный опыт проведения выборочных исследований по распространению ЛУ МБТ как на федеральном, так и на субъектовом уровнях.

При ограниченном времени сбора данных (формирования выборки) и наличии необходимого размера финансирования, возможно использование информации обо всех пациентах изучаемой группы («генеральная совокупность»).

В случае выполнения условий репрезентативности данных и достижения необходимого уровня достоверности, полученные результаты могут предоставить значимую информацию для определения степени распространения устойчивости среди определенных групп больных туберкулезом из населения изучаемой территории, а также определить общие тенденции его развития⁴.

Для оценки размера выборок и для отработки логистики и структуры собираемой информации перед основным выборочным предполагается проводить пилотное исследование.

Примеры протокола пилотного исследования и форм сбора информации для выборочного исследования распространения ЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов (см. далее) приведены в приложении 2.

Периодические выборочные исследования оказывают и не прямое (косвенное) положительное влияние на надзор за ЛУ МБТ, т.к. содействуют развитию лабораторного звена, позволяют оценить правильность классификации пациентов по истории их лечения. Выборочные исследования также могут стать платформой для прикладных и других видов научных исследований, включая изучение факторов риска развития лекарственной устойчивости (см. раздел 2.2.3).

1.4. Молекулярно-генетические и молекулярно-эпидемиологические исследования

В 90-х годах XX века были идентифицированы основные генетические маркеры, обеспечивающие варибельность штаммов, и полностью расшифрована нуклеотидная последовательность хромосомной ДНК *M. tuberculosis*, что способствовало разработке инновационных методов генотипирования возбудителя туберкулеза. Это послужило предпосылкой к развитию молекулярной эпидемиологии туберкулеза - раздела современной эпидемиологии, который использует методы генотипирования возбудителя в эпидемиологических исследованиях.

Молекулярно-эпидемиологические исследования (МЭИ) с использованием молекулярно-генетических методов (МГМ) способствуют повышению эффективности как противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение новых случаев инфицирования и заболеваний в окружении больного ЛУ МБТ, так и оперативного анализа в СЭН ЛУ МБТ в целом.

Ключевым условием эффективного использования МГМ в системах эпидемиологического надзора является объединение или совместная обработка данных регистров эпиднадзора с данными на пациентов и регистров результатов молекулярно-генетических исследований. Это означает, что информация о генотипе МБТ должна быть жестко привязана к данным конкретного пациента, и анализ результатов для СЭН необходимо проводить по пациентам, с учетом их медико-биологических и социально-демографических характеристик, а не по штаммам МБТ. При этом должна быть обеспечена репрезентативная выборка больных. В противном случае результаты не могут быть распространены на популяцию вне учреждения, где проведены молекулярно-генетические исследования, т.к. они зависят от особенностей набора больных в данной клинике, времени взятия материала у пациентов по отношению к началу лечения, и, в конце концов, от кратности взятия материала у одних и тех же пациентов.

⁴ Почти половина стран, направляющих свои отчетные данные в Глобальный проект ВОЗ, получают их из подобных выборочных исследований.

Проводимые на уровне популяций возбудителя МЭИ обеспечивают получение новых, не достижимых другими методами знаний о динамике распространения туберкулеза в обществе.

МЭИ с использованием методов генотипирования изолятов возбудителя ЛУ-ТБ необходимы для развития следующих направлений СЭН ЛУ МБТ [6].

1. Оценка **распространения тех или иных генотипов в популяции *M. tuberculosis*** в регионе с акцентом на те генотипы и мутации генов, которые имеют высокую вероятность формирования ЛУ возбудителя к определенным ПТП, требующую изменения режима лечения пациента.

Это направление подразумевает проведение популяционных исследований для изучения структуры популяций, ее динамики и эволюции возбудителя, и мониторинга их распространения.

В рамках этого направления проведение ЭН ЛУ с использованием МЭИ должно решать задачи мониторинга территориального распространения штаммов определенных генотипов и мутаций генов и выявление доминирующих штаммов (клональных линий) МБТ в исследуемых популяциях, а также уровня кластеризации штаммов как показателя оценки эффективности программ контроля туберкулеза. Собираемая информация должна включать оценку частоты мутаций, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, у штаммов МБТ различных генотипов и данные о генотипах гипервирулентных высоко трансмиссивных штаммов МБТ.

2. Выявление **очагов ТБ инфекции** и их обследование.

В рамках этого направления проведение ЭН ЛУ с использованием МЭИ должно решать задачи: оценки эпидемиологической связи между возникающими очагами (1) и мониторинга новых случаев заражения (2), включая выявление скрытых эпидемиологических связей между заболеваниями.

3. Оценка **влияния миграции** как источника инфекции в мегаполисах. В условиях роста миграции населения необходимо проводить оценку соотношения недавнего заражения и/или реактивации туберкулезного процесса у иммигрантов. Эта задача напрямую связана с оценкой потенциальной угрозы завоза МЛУ и ШЛУ штаммов МБТ на территорию страны или территории.

4. Использование методов МЭИ для **оценки эффективности диспансерного наблюдения за лицами, контактирующими с бактериовыделителями и оценки качества работы в очагах инфекции**, путем изучения распространения в очаге штаммов определенного генотипа.

5. Периодическая **проверка качества проведения мероприятий по инфекционному контролю** в лечебных противотуберкулезных учреждениях, в частности, анализ вспышек заболевания среди персонала и расследование случаев нозокомиальной инфекции.

6. Периодический контроль **качества лабораторных исследований** с точки зрения наличия ошибочных результатов (ложноположительных результатов микробиологических (культуральных) исследований), связанных с контаминацией и ошибками в маркировании образцов материала для исследования.

7. Периодический контроль **больных**, взятых на повторные курсы лечения (включая и рецидивы), для подтверждения природы заболевания как реактивации **процесса, обусловленного тем же штаммом**, что и предыдущий эпизод, в отличие от случая повторного заражения другим штаммом МБТ. Такой контроль необходим, чтобы выделить больных, у которых заболевание связано с реактивацией процесса, что важно для правильного выбора стандартных режимов лечения.

Наиболее доступно в настоящее время использование МГМ (методов, основанных на ПЦР) для получения сведений о распространении спектра мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis*, что является также важным

направлением ускоренной диагностики ЛУ МБТ для своевременного выбора адекватного режима лечения. Сведения о распространении в популяции тех или иных мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ к определенным ПТП, позволяют не только оценить точность проводимых фенотипических исследований, но и повысить эффективность выбора режимов лечения пациентов как эмпирических, так и выбираемых на основе имеющихся результатов ИЛЧ.

1.5. Системы дозорного эпидемиологического надзора

В некоторых случаях при организации надзора для получения актуальной информации, отсутствующей или недостаточно представленной в действующей отчетности, целесообразно использовать систему **дозорного эпиднадзора**, или сигнального надзора, который для экономии ресурсов реализуется не ежегодно и не повсеместно, а с установленной периодичностью и в выбранных по определенному алгоритму-очередности внутренним территориям (учреждениям).

Например, этот тип ЭН ЛУ МБТ можно использовать для периодической оценки генотипа *M. tuberculosis* среди определенных уязвимых групп населения, работа с которыми требует сложной логистики, осуществляя сбор данных раз в 2-3 года в территориях, включающих 3-4 округа, причем разных в каждом последующем исследовании. Такой подход позволит не усложняя учетные и отчетные формы и не тратя дополнительные средства на получение и обработку данных, осуществлять периодический анализ дополнительной информации в установленных местах или учреждениях и **интерполируя в итоге полученные результаты на весь город.**

Дозорный эпиднадзор может проводиться в субъектах Федерации с хорошо развитой лабораторной сетью и хорошим качеством исследований.

Результаты работы системы дозорного эпиднадзора могут стать полезными при оценке необходимости дальнейшего развития и модификации учетных и отчетных документов.

Внедрение дозорной сети требует качественной разработки системы сбора данных, пусть и не являющихся строго репрезентативными, но необходимых для планирования противотуберкулезных мероприятий и ведения мониторинга. Следует учитывать риск появления систематических ошибок в данных о больных ТБ, получаемых из отчетов учреждений (например, если в территории, где проводится дозорный эпиднадзор, сконцентрированы люди с риском развития лекарственной устойчивости).

2. Основные требования к структуре информации, отчетности и анализу данных в СЭН ЛУ МБТ

2.1. Классификация пациентов по истории лечения

Одним из трех основных принципов организации СЭН ЛУ МБТ является оценка распространения устойчивости МБТ в зависимости от истории лечения пациента (у впервые выявленных и у различных групп больных туберкулезом, взятых на повторные курсы лечения). Необходимым условием эффективного ЭН ЛУ МБТ является достоверность и доступность информации о наличии и исходе предыдущего курса лечения.

В соответствии с приказами Минздрава России [10, 12] и с учетом четвертого издания Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза [5, 20], определяют следующие группы пациентов в соответствии с историей предыдущего лечения.

1) Впервые выявленный больной или новый случай заболевания (“впервые в жизни установленный диагноз туберкулеза”)

Под «впервые выявленным случаем заболевания» понимают впервые в жизни зарегистрированный эпизод туберкулеза у пациента, который никогда ранее не лечился противотуберкулезными препаратами или лечился менее месяца.

Определение доли лекарственной устойчивости МБТ у впервые выявленных больных является исключительно важным эпидемиологическим показателем и отражает факт недавнего заражения лекарственно-устойчивыми МБТ.

2) Больной, взятый на повторный курс лечения (“ранее леченный случай заболевания”). При этом химиопрофилактика не рассматривается как лечение туберкулеза.

В соответствии с данными определениями и российскими нормативными документами [10, 12] выделяют **первичную и приобретенную** лекарственную устойчивость.

Первичную лекарственную устойчивость (лекарственная устойчивость среди впервые выявленных больных) определяют как устойчивость МБТ, выделенных от пациента, никогда ранее не принимавшего противотуберкулезные препараты или получавшего такое лечение менее одного месяца. Т.е. это лекарственная устойчивость МБТ у впервые выявленных больных, фактически определенная до начала курса химиотерапии. В данном случае подразумевается, что больной заразился лекарственно-устойчивым штаммом МБТ. Уровень первичной лекарственной устойчивости характеризует микобактериальную популяцию, циркулирующую на территории, и этот показатель важен для оценки эпидемической ситуации.

Вторичной лекарственной устойчивостью называют устойчивость возбудителя, выявленную у больного туберкулезом, получавшего лечение противотуберкулезными препаратами более одного месяца. Она рассматривается как косвенный показатель неэффективности организации проводимой химиотерапии и может с определенной оговоркой считаться устойчивостью, приобретенной пациентом в результате лечения (за счет селекции микобактерий).

В последние годы в международных руководствах деление на первичную и приобретенную лекарственную устойчивость проводят по большей части теоретически [16, 17, 19]. Эти понятия используют в научных и учебных публикациях, а также при проведении специальных научных исследований, например, с привлечением методов генной идентификации.

На практике для эпидемиологического надзора используют следующее разделение: ЛУ МБТ, диагностированная среди **впервые выявленных больных** в материале, собранном до начала лечения, и ЛУ МБТ, выявленная среди **ранее или**

повторно леченных больных, или во время курса лечения ПТП из материала, **полученного после начала лечения**⁵.

Тем не менее, всякое лечение, и, тем более, неэффективное, приводит к росту лекарственной устойчивости [16]. Поэтому вполне оправдано с эпидемиологической и организационной точек зрения, что в России условно называют вторичной ЛЛУ МБТ, выявленную у больных, ранее леченных или находящихся на лечении более месяца.

Больные ТБ, относящиеся к ранее леченным («случаям повторного лечения»), разделяют на рецидивы ТБ, случаи лечения после неудачи ХТ и после досрочного прекращения ХТ [10, 12]. В этих группах значения распространения ЛЛУ МБТ могут достоверно различаться - наибольший уровень ЛЛУ МБТ отмечается, как правило, среди зарегистрированных на лечение после неудачи ХТ, далее – среди рецидивов.

Рецидивами туберкулеза называют случаи заболевания у лиц, ранее прошедших эффективный курс химиотерапии и снятых с учета в группах наблюдения активных форм туберкулеза (последнее – для российских граждан), о чем имеются документированные сведения, и которые были вновь зарегистрированы как больные туберкулезом в связи с получением положительных результатов микроскопии или посева мокроты и/или наличия четких клинико-рентгенологических признаков заболевания.

Регистрация впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивов туберкулеза осуществляется на основе учетной формы (извещения) № 089/у-туб.

Пациентов регистрируют как случаи **лечения после неэффективного курса химиотерапии**, когда предшествующий курс лечения оказался неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5 месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность курса подтверждена клинико-рентгенологически). При регистрации необходимо иметь следующую дополнительную информацию о курсе ХТ, завершившимся неудачей: это был начальный курс лечения, проводимый препаратами первого ряда, или повторный курс лечения, проводимый препаратами первого ряда или курс лечения препаратами второго ряда.

Пациентов регистрируют, как случаи **лечения после прерывания курса химиотерапии**, когда больные возобновляют курс химиотерапии после прерывания лечения на срок двух последовательных месяцев и более.

Регистрацию случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии или после досрочного прерывания курса химиотерапии осуществляют на основе Карты случая лечения № 01-ТБ или Карты случая лечения по IV режиму № 01-ТБ ЛЛУ.

К "**другим случаям повторного лечения**" относят все другие случаи, не отвечающие перечисленным выше определениям. В частности, к ним относятся больные, которые прошли ранее курс лечения, но результат предыдущего лечения неизвестен, либо больные туберкулезом, прибывшие на территорию. Регистрация последних осуществляют на основе разработанного в г. Москве «Извещения о больном туберкулезом, прибывшем на территорию субъекта Российской Федерации».

В отдельную подгруппу из больных, взятых на повторное лечение после неэффективного курса ХТ, рекомендуется выделять лица, зарегистрированные в группе

⁵ Такое деление связано с тем, что трудно доказать появление устойчивых штаммов популяции МБТ у пациента, так как больные, лечившиеся более одного месяца, уже могли быть ранее инфицированы штаммами с ЛЛУ. На практике приобретенная ЛЛУ может быть зарегистрирована в случае, если одновременно выполнены два условия: 1) отмечено появление устойчивости к противотуберкулезным препаратам во время или по окончании лечения; 2) были исключены случаи суперинфекции (повторной экспозиции ЛЛУ штаммами от других пациентов при недостаточном инфекционном контроле во время лечения) с применением МЭИ. Именно методологическая сложность подтверждения наличия приобретенной ЛЛУ МБТ стала причиной ухода от этого понятия в руководствах и статистической отчетности ВОЗ, в частности в отчетах Глобального проекта ВОЗ/The UNION по оценке распространения ЛЛУ МБТ в мире [17, 19, 23, 25].

диспансерного учета с **хроническим течением заболевания**, т.е. тех, у которых после двух и более курсов неэффективного лечения или по другим причинам дальнейшее проведение ХТ рекомендованными режимами было признано нецелесообразным. В результате больной находится под длительным наблюдением или поддерживающим паллиативным лечением. Установлено, что именно в этой группе доля больных с ЛУ к основным ПТП наиболее высока [4].

В целом, анализ и оценка устойчивости МБТ у ранее леченных пациентов очень важна для правильной интерпретации данных и обеспечения эффективности проводимых мероприятий. Ранее леченные больные попадают в группу высокого риска по наличию штаммов МБТ, устойчивых к ПТП.

2.2. Показатели, используемые при обработке и анализе данных

При обработке данных СЭН используются следующие виды показателей: **абсолютные числа, экстенсивные, интенсивные и показатели соотношения** [14, 15].

2.2.1. Абсолютные значения

Основные группы показателей данного вида:

а) **Число проведенных исследований** по определенной методике ИЛЧ за определенный интервал времени в отдельной лаборатории, учреждении или территории. Показатель отражает объем работы, проведенной отдельной лабораторией или лабораториями учреждения, или территории и важен для оценки затраченных и планируемых ресурсов.

б) **Число пациентов, обследованных** определенной методикой ИЛЧ за отчетный интервал времени в отдельной лаборатории, учреждении или территории.. Он необходим для расчета экстенсивных показателей охвата ИЛЧ больных туберкулезом и доли больных туберкулезом с ЛУ к различным ПТП в определенных группах пациентов.

в) **Число пациентов, у которых получена устойчивость к определенному ПТП.** Данные показатели позволяют оценить бремя туберкулеза с ЛУ МБТ к определенным ПТП и могут быть использованы для планирования ресурсов при организации лечения. Они также необходимы для расчета экстенсивных показателей распространения больных туберкулезом с указанной ЛУ в определенных группах пациентов и интенсивных показателей, отражающих заболеваемость и распространенность данной ЛУ МБТ среди населения территории.

Все три группы показателей приведены на примерах отчетных таблиц в приложении 1.

2.2.2. Экстенсивные показатели.

Экстенсивные показатели отражают структуру ЛУ МБТ среди обследуемых пациентов, их рассчитывают по отношению к абсолютной численности изучаемой выборки

а). **Охват ИЛЧ больных туберкулезом** рассчитывают как отношение числа пациентов, которым было проведено ИЛЧ за отчетный интервал времени, к численности данной группы пациентов в целом. В группу могут входить пациенты либо зарегистрированные за отчетный интервал времени (например, впервые выявленные или рецидивы ТБ), либо состоящие на учете на конец отчетного интервала времени. Показатель рассчитывают для определенной территории или учреждения.

б) **Доля пациентов той или иной группы** (например, впервые выявленных больных или рецидивов туберкулеза), у которых была выявлена устойчивость МБТ к определенному ПТП. Показатель рассчитывают как процент пациентов, у которых была выявлена изучаемая ЛУ МБТ из числа больных этой же группы, которым была сделана ИЛЧ к данному ПТП и результат которой был получен и внесен в учетные формы.

В ряде случаев, когда не представляется возможным получить сведения о числе больных, которым проведено ИЛЧ, число пациентов с ЛУ МБТ делят на общую численность группы пациентов или хотя бы бактериовыделителей, т.е. тех, у кого был получен положительный результат при бактериологическом обследовании.

В качестве примера можно рассмотреть показатель, отражающий долю больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Долю МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных необходимо рассчитывать на основе данных формы № 07-ТБ, табл. 2000, где указано число пациентов с выявленным ТБ с МЛУ МБТ за рассматриваемый период времени (числитель) и число пациентов, которым была сделана ИЛЧ до начала лечения (знаменатель)⁶.

Доля же больных ТБ с МЛУ МБТ среди пациентов, состоящих на учете, рассчитывают по форме № 33 от числа бактериовыделителей, состоящих на учете на тот же момент времени и в той же территории. В виду особенностей сбора рассматриваемых данных в форму № 33 невозможно получить корректные сведения о числе лиц, кому была сделана ИЛЧ.

в) Доля пациентов той или иной группы (например, впервые выявленных больных или рецидивов туберкулеза), у которых была **выявлена устойчивость МБТ к определенному сочетанию ПТП. Ее** рассчитывают как процент пациентов, у которых была выявлена ЛУ МБТ к **рассматриваемому сочетанию ПТП** от числа больных этой группы, которым было сделано ИЛЧ **ко всем данным ПТП** и результат которых был получен и внесен в учетные формы.

Наиболее часто встречаются два вида расчёта экстенсивных показателей этого типа:

- Доля впервые выявленных на территории в течение отчетного года больных ТБ с ЛУ МБТ к рассматриваемому ПТП или их сочетанию (в %), рассчитываемая среди впервые выявленных в территории в течение отчетного года больных, для которых известен результат ИЛЧ к данному ПТП (или данному сочетанию ПТП) для материала, взятого до начала лечения или в течение 1 месяца с начала лечения.

- Доля больных туберкулезом с ЛУ МБТ к рассматриваемому ПТП или их сочетанию среди состоящих на учете в территории на конец отчетного года больных ТБ с бактериовыделением (в %).

Основными сочетаниями ПТП, к которым оценивается устойчивость, являются:

- **Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ МБТ)** – устойчивость, как минимум, к рифампицину и изониазиду.

- **Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ МБТ)** – МЛУ МБТ с дополнительной устойчивостью хотя бы к одному фторхинолону и одному из инъекционных ПТП второго ряда (канамицину, амикацину или капреомицину)..

- **Пре-ШЛУ МБТ (с ЛУ к фторхинолону)** – МЛУ МБТ с устойчивостью к одному из фторхинолонов. Оценка числа и доли пациентов с данным видом устойчивости также важна, как и рассмотрение больных ТБ с ШЛУ МБТ, так как больным из обеих этих групп назначают V режим лечения [__].

- **Пре-ШЛУ МБТ (с ЛУ к инъекционным ПТП)** – МЛУ МБТ с устойчивостью к одному из инъекционных ПТП.

Показатели, рассчитываемые для МЛУ/ШЛУ МБТ приводятся отдельно в разделе 2.3.

В отчетных формах, распространяемых в субъектах РФ согласно письму _____ [__], и разработанных на основе форм ВОЗ [__] запрашивают показатели, связанные с наличием ЛУ МБТ к различным сочетаниям ПТП (см. Приложение 1).

⁶ Заметим, что эти показатели в принципе относятся к типу, рассматриваемому далее, где определяется сочетание устойчивости к двум и более ПТП. Но если считать, что всем пациентам проводится ИЛЧ и к рифампицину и к изониазиду, то данный пример может быть рассмотрен в качестве иллюстрации к материалу именно данного раздела.

Необходимо отметить, что при расчете показателей распространения ЛУ МБТ к сочетанию ПТП, необходимо в качестве знаменателя учитывать **только тех пациентов**, которым были проведены ИЛЧ с использованием методик, при которых имелась возможность получения результатов ИЛЧ **ко всем ПТП, рассматриваемым в исследуемом сочетании**.

Поэтому, в Приложении 1, табл.1б (форма, реализованная в г. Москве) отдельно вводят результаты, полученные различными методами (АмплиТуб-МЛУ РВ, ТБ-Тест и XpertMTB/Rif). В противном случае расчет процента ЛУ МБТ к указанному сочетанию ПТП будет рассчитан неверно.

Аналогично, для корректного расчета показателей в таблице Приложения 1 табл. 1а, должно звучать предположение, что всем пациентам было успешно проведено ИЛЧ ко всем рассматриваемым ПТП. Т.е. если в разделе «Препараты, к которым исследована ЛЧ МБТ, число пациентов» даны разные цифры, то показатели, вычисляемые в виде процентов к сочетанию ПТП, не могут быть подсчитаны с помощью данных этой таблицы. Их можно подсчитать только с помощью данных полицейского регистра, где можно получить сведения для знаменателей, указывающих сколько было обследовано пациентов на данное сочетание ПТП.

2.2.3. Интенсивные показатели

Интенсивные показатели СЭН ЛУ МБТ отражают **число больных туберкулезом с ЛУ МБТ**, из расчёта на 100 тысяч населения территории.

Используют две группы показателей:

а) число впервые выявленных больных ТБ с ЛУ МБТ к определенному ПТП или их сочетанию (например, к R, к H и R или МЛУ МБТ), определенная для материала, собранного до начала лечения, из расчета на 100 тыс. среднегодового населения города.

б) число состоящих на учете больных ТБ с ЛУ МБТ к определенному ПТП или их сочетанию (например, к R, к H и R или МЛУ МБТ), из расчета на 100 тыс. населения города.

Первый показатель косвенно отражает заболеваемость туберкулезом с данной лекарственной устойчивостью. В то же время, реальная заболеваемость ТБ с ЛУ МБТ существенно выше и может быть определена только математическими методами. Помимо не выявленных случаев заболевания, которых в г. Москве сравнительно невелико, существенная скрытая часть больных, заболевших ТБ с ЛУ МБТ распределена среди пациентов с отрицательным результатом культуральных исследований, проведенных до лечения, которых только среди впервые выявленных больных может достигать почти 70% (г. Москва).

Аналогично, второй показатель можно использовать для анализа динамики изменения распространенности туберкулеза с ЛУ МБТ, но не ее величины. Доля больных туберкулезом, состоящих на учете, с положительным результатом культурального исследования также может не превышать 30% (г. Москва), следовательно, реальная распространенность среди населения туберкулеза с ЛУ МБТ к определенным ПТП или их сочетанию может быть в три раза выше полученных данных.

В то же время, расчет интенсивных показателей позволяет получать сравнимую с другими регионами оценку бремени ТБ с ЛУ МБТ в той или иной территории города или в городе в целом.

Отметим также, что согласно методологии ВОЗ, опубликованной в 2010 г. [25], существуют четыре требования для постоянно действующих СЭН ЛУ МБТ, которые должны выполняться для обеспечения репрезентативности и точности получаемых данных: а) в территории должен обеспечиваться уровень выявляемости случаев туберкулеза не менее 50% по сравнению с оценкой ВОЗ, б) среди выявленных больных не менее 50% диагнозов должны быть подтверждены положительным результатом посева, в) охват ИЛЧ должен быть не меньше 75% и результаты профессионального

тестирования точности результатов ИЛЧ к рифампицину и изониазиду (внешний контроль качества) не должен быть меньше 95%.

Если, в большинстве крупных городов РФ первое и два последних требования выполняются, то подтверждение диагноза культуральными методами требует повсеместно своего улучшения (например, в г. Москве).

2.3. Основные показатели для оценки выявления и диагностики больных РУ/МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза

При оценке успеха противотуберкулезных мероприятий в территории или учреждении наиболее важными считают показатели, связанные с оценкой распространения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину, как маркеру МЛУ МБТ, определяемому быстрыми молекулярно-генетическими методами, или туберкулеза с МЛУ МБТ и туберкулеза с ШЛУ МБТ.

В минимальный набор показателей по проблеме МЛУ МБТ, разработанный на основе российских нормативных документов и соответствующего документа ВОЗ [26] входят: показатели выявления МЛУ МБТ, показатели включения в программу лечения больных МЛУ МБТ и показатели диспансерного слежения за больными МЛУ МБТ.

Показатели, связанные с эффективностью лечения больных туберкулезом РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ не рассматриваются в данных рекомендациях, т.к. выходят за рамки рассматриваемых первоочередных задач СЭМ ЛУ МБТ.

2.3.1. Показатели выявления

Своевременное и качественное выявление больных ТБ с РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ является сегодня одним из важнейших элементов противотуберкулезной работы [27]. ИЛЧ на рифампицин, изониазид, фторхинолоны и инъекционные ПТП должны проводиться, прежде всего, до начала лечения. Кроме того, эти исследования проводят пациентам, которые ранее прошли первый или последующий курс ХТ с неудачным исходом, лицам, имевшим контакты с пациентами с подтвержденным МЛУ МБТ, и пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ. Проведение ИЛЧ не только к R и H, но также к фторхинолонам и инъекционным ПТП второго ряда имеет важное значение при назначении эффективных режимов ХТ для пациентов с МЛУ МБТ.

Важным является обеспечить раннее (своевременное) выявление больных ТБ с РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ с целью назначения с самого начала курса надлежащей схемы ХТ и повышения вероятности успешного исхода лечения, а также ограничения амплификации (нарастания) спектра устойчивости. Для этого, в соответствии с приказом [12], на диагностическом этапе до начала лечения определение лекарственной устойчивости проводят в виде скрининга по выявлению генетических маркеров устойчивости к ПТП с параллельной верификацией результатов ИЛЧ культуральными методами.

Первые три показателя этой группы оценивают доступ больных ТБ к ИЛЧ. Эти показатели, а также частоту случаев РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ необходимо определять не только в целом, но и среди лиц из разных категорий риска.

Важность рассматриваемых показателей для территориальной программы борьбы с ЛУ ТБ заключается в том, что они позволяют оценить своевременное проведение ИЛЧ и охват им соответствующих групп пациентов или лиц, входящих в группы риска по наличию туберкулеза с МЛУ МБТ, а также число выявленных случаев туберкулеза с РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ в разрезе этих групп.

Оценка данных проводится ежеквартально и ежегодно. Показатели рассчитываются по истечении шестимесячного периода после окончания отчетного квартала или года. Источниками данных являются журналы №03-ТБ и журнал регистрации лабораторных результатов по культурам и ИЛЧ.

- 1) Доля больных ТБ, имеющих результат ИЛЧ к изониазиду и/или рифампицину**

Определяют как отношение числа определенной группы больных ТБ (впервые выявленные больные, рецидивы ТБ, взятые на лечение после неэффективного курса ХТ и т.п.) с результатом ИЛЧ к изониазиду и/или рифампицину, к числу соответствующей группы больных ТБ, зарегистрированных за оцениваемый период.

2) Задержка в диагностировании РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ

Показатель соотношения, который определяют, как число дней, прошедших между датой, когда пациент был **выявлен или взят в группу риска ТБ с МЛУ МБТ**, в соответствии с нормативными документами Минздрава России, и **датой получения результатов ИЛЧ** к изониазиду и рифампицину, в соответствии с регистром лабораторных результатов.

Первую дату определяют в зависимости от группы, к которой принадлежит больной ТБ или категории риска. Она может соответствовать дате постановки диагноза ТБ в случае, если ИЛЧ применяется для всех впервые выявленных больных, или дате лабораторного результата, по которому определен неудачный исход ХТ, либо, в случае контакта с ТБ, дате лабораторного подтверждения МЛУ МБТ у больного с кем выявлен контакт.

Расчет производят с учетом всех пациентов с результатами ИЛЧ к изониазиду и рифампицину (как, устойчивых, так и чувствительных), внесенных в регистр лабораторных результатов в течение оцениваемого шестимесячного периода. Этот показатель представляет собой среднеарифметическое число дней с указанием минимального и максимального значений в отношении всех эпизодов, по которым производился расчет. Необходимо указать число эпизодов, по которым производился расчет.

3) Пациенты с подтвержденной РУ/МЛУ МБТ, протестированные на чувствительность к фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду (канамицину и /или амикацину и/или капреомицину)

Определяют за оцениваемый период, как отношение числа пациентов с подтвержденной РУ/МЛУ МБТ, прошедших ИЛЧ к какому-либо фторхинолону и какому-либо аминогликозиду/полипептиду к числу пациентов с подтвержденной РУ/МЛУ МБТ.

4) Доля пациентов с подтвержденным ТБ с МЛУ МБТ, выявленных среди больных ТБ, прошедших ИЛЧ к изониазиду и рифампицину

Определяют за оцениваемый период, как отношение числа пациентов с подтвержденным ТБ с МЛУ МБТ, к числу больных ТБ, имеющих результат ИЛЧ к обоим препаратам - изониазиду и рифампицину, в разбивке по разным группам больных ТБ по истории лечения.

Отдельно рассматривают следующие показатели:

— **Доля впервые выявленных на территории в течение отчетного года больных ТБ с МЛУ МБТ (в %)**, рассчитываемая среди больных, впервые выявленных в территории в течение отчетного года, для которых известен результат ИЛЧ из материала, взятого до начала лечения или в течение 1 месяца с начала лечения.

— **Число впервые выявленных в течение года больных туберкулезом с МЛУ МБТ**, выявленной из материала, взятого до начала лечения, на 100 тыс. населения.

5) Доля пациентов с подтвержденным ТБ с РУ МБТ, выявленных среди больных ТБ, прошедших ИЛЧ к рифампицину

Определяют за оцениваемый период, как отношение числа пациентов с подтвержденным ТБ с РУ МБТ, к числу больных ТБ, имеющих результат ИЛЧ к рифампицину, в разбивке по разным группам больных ТБ по истории лечения.

Отдельно рассматривают показатель:

— **Доля впервые выявленных на территории в течение отчетного года больных ТБ с РУ МБТ (в %)**, рассчитываемая среди больных, впервые

выявленных в территории в течение отчетного года, для которых известен результат ИЛЧ из материала, взятого до начала лечения.

б) Доля пациентов с подтвержденным ТБ с ШЛУ МБТ, выявленных среди больных ТБ с МЛУ МБТ

Определяют за оцениваемый период, как отношение (в %) числа пациентов с подтвержденным ТБ с ШЛУ МБТ, к числу больных ТБ с МЛУ МБТ, в разбивке по разным группам больных ТБ по истории лечения. Для впервые выявленных больных показатель рассчитывают на основе результатов, полученных из материала, взятого до начала лечения, в течение отчетного года на определенной территории.

Для пре-ШЛУ МБТ (к фторхинолонам или к инъекционным ПТП) рассчитывают долю больных ТБ с пре-ШЛУ МБТ среди больных ТБ с МЛУ МБТ (в %) для впервые выявленных больных и остальных групп больных ТБ, взятых на повторные курсы лечения.

2.3.2. Показатели диспансерного наблюдения

Благодаря наличию системы диспансерного слежения за больными туберкулезом в Российской Федерации, включающей слежение за больными с МЛУ ТБ, имеется возможность рассчитывать показатели, косвенно определяющие источники возникновения случаев МЛУ ТБ и показатели, напрямую связанные с распространенностью МЛУ ТБ в популяции⁷. Одним из наиболее важных показателей является численность больных МЛУ МБТ, состоящих на учете на конец года⁸, рассчитанная на 100 тыс. населения. Знание величины этого показателя, как и абсолютного числа больных МЛУ МБТ, состоящих на учете, необходимо при оценке экономических затрат на лечение данной категории больных в каждом конкретном субъекте Российской Федерации.

Отметим, что в отличие от Российской Федерации, в мире (в частности, в Глобальном проекте ВОЗ/The UNION по надзору за ЛУ МБТ) показатели, связанные с распространенностью МЛУ МБТ в популяции, напрямую не рассчитывают, а используют только их математическую оценку. Непосредственно на основе получаемых данных о регистрации больных ТБ с МЛУ МБТ рассчитывают только показатели, определяющие долю МЛУ МБТ среди различных групп больных туберкулезом, на момент взятия на лечение.

Сведения, поступающие в отчетные формы, используемые в Российской Федерации, помимо распространения МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных позволяют рассчитывать долю МЛУ МБТ среди всех больных ТБ с бактериовыделением, состоящих на учете на конец года а, начиная с 2010 года⁹, и показатели движения больных МЛУ МБТ, позволяющие приближенно оценивать пути возникновения случаев МЛУ МБТ и снятия их с учета.

Таким образом, на основе данных диспансерного наблюдения рассматривают следующие показатели:

⁷ Как уже было сказано выше, данные о численности больных МЛУ МБТ, состоящих на учете на конец года, получены только для тех пациентов с бактериовыделением, у которых оно было подтверждено методом посева. Для более точного знания величины распространенности МЛУ МБТ необходима информация о наличии МЛУ МБТ у пациентов без бактериовыделения, что в настоящее время является сложной задачей. По этой причине в условиях, когда подтверждение диагноза ТБ культуральными методами в РФ вообще и в г. Москве в частности недостаточно высокое (30-45%), рассматриваемый показатель лишь частично отражает уровень реальной величины распространенности МЛУ МБТ в популяции, хотя и показывает основные тенденции ее изменения.

⁸ Показатель может быть рассчитан на основе отчетной формы № 33 для постоянного населения и формы 4-туб – для контингентов ФСИН

⁹ Начиная с 2010 года, благодаря соответствующей работе, проведенной ЦНИИОИЗ, стало возможным использовать таблицу отчетной формы № 33, отражающей движение больных с МЛУ МБТ. Данные таблицы, как на уровне субъектов РФ, так и на федеральном уровне стали более точно определять баланс вновь появившихся и снятых с учета случаев МЛУ МБТ.

1) Число больных МЛУ ТБ, состоящих на учете на конец года, из расчета на 100 тыс. населения/

Определяют как отношение числа пациентов, состоящих на диспансерном учете на конец года к численности населения на окончание того же отчетного года.

2) Доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди состоящих на учете в территории на конец отчетного года больных ТБ с бактериовыделением (в %).

3) Долю взятых на учет больных МЛУ МБТ, состоящих в I ГДУ, по отношению ко всем состоящим на учете МЛУ МБТ больных.

Определяют как отношение числа пациентов, взятых на учет, как МЛУ МБТ из состоящих на учете в I ГДУ, к числу всех пациентов, состоящих на учете как МЛУ МБТ (например, среднегодовому числу состоящих на учете), в течение оцениваемого периода. В условиях выхода последнего приказа о диспансерном наблюдении [11], этот показатель отражает число больных МЛУ МБТ, которые проходят курс ХТ согласно установленным рекомендациям Минздрава России.

2.3.3. Показатели включения в программу лечения

Успех программы борьбы с МЛУ МБТ во многом зависит от привлечения максимального числа пациентов с предполагаемым или выявленным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ к лечению в кратчайшие сроки. Целью раннего выявления РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ является назначение с самого начала ХТ адекватной схемы лечения и снижение рисков дальнейшего нарастания лекарственной устойчивости. Четыре показателя определяют включение пациентов с ТБ в программу лечения препаратами второго ряда. Дополнительно, для больных РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, оценивают долю таких пациентов, получающих антиретровирусное лечение (АРТ). Пациентам с подтвержденным ШЛУ МБТ должен быть назначен V режимы ХТ, с учетом чувствительности к препаратам второго и третьего ряда.

Сопоставление включенных в программу пациентов и пациентов с выявленным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ является показателем доступа к лечению, даже в случае, если пациенты, начавшие лечение, могли быть выявлены до наступления оцениваемого периода.

Оцениваемый период составляет шесть календарных месяцев, обычно с января по июнь и с июля по декабрь. Показатели рассчитывают в течение месяца, следующего за данным шестимесечным периодом. Источником сведений являются журналы №03-ТБ и №03-ТБ МЛУ ТБ и данные регистра результатов лабораторных культуральных исследований и ИЛЧ.

1) Включение пациентов с подозрением и подтвержденным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ в программу лечения МЛУ МБТ

Определяют, как результат деления числа пациентов с подозрением и подтвержденным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ, зарегистрированных и начавших лечение по назначенной схеме IV или V режимов в течение оцениваемого периода, на число имеющих в указанный период пациентов с РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ (с подозрением и подтвержденным), соответствующих критериям для лечения препаратами второго и третьего ряда.

2) Включение пациентов с подтвержденным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ в программу лечения МЛУ МБТ по IV индивидуализированному и по V РХТ

Определяют, как результат деления числа пациентов с подтвержденным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ, зарегистрированных и начавших лечение туберкулеза с МЛУ МБТ отдельно по IV по IV индивидуализированному и по V РХТ в течение оцениваемого периода, на число пациентов с подтвержденным РУ/МЛУ/ШЛУ МБТ, выявленных в течение оцениваемого периода.

Этот показатель рассчитывают для: а) всех пациентов, б) больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, и в) больных ВИЧ/ТБ, для которых нет информации о прохождении лечения АРТ.

3) Пациенты с подтвержденным ШЛУ МБТ, включенные в программу лечения ШЛУ МБТ по V режиму химиотерапии

Определяют, как результат деления числа пациентов с подтвержденным ШЛУ-ТБ, зарегистрированных и начавших лечение ШЛУ МБТ по V РХТ режиму в течение оцениваемого периода, на число пациентов с подтвержденным ШЛУ-ТБ, выявленных в течение оцениваемого периода.

4) Задержка начала лечения туберкулеза с МЛУ МБТ

Определяют, как число дней между датой подтверждения РУ/МЛУ МБТ (результаты ИЛЧ, свидетельствующие об устойчивости к рифампицину и, возможно, к изониазиду, зафиксированные в регистре МЛУ) и датой, когда пациент начал лечение препаратами второй линии по назначенной схеме.

Расчет производят с учетом всех пациентов с подтвержденным РУ/МЛУ МБТ, внесенных в регистр МЛУ в течение оцениваемого шестимесячного периода. Этот показатель представляет собой среднеарифметическое число дней с указанием минимального и максимального значений в отношении всех эпизодов, по которым производился расчет. Если лечение было начато до регистрации подтверждающего ИЛЧ, задержка отмечается как нулевая. Необходимо указать число эпизодов, по которым производился расчет.

5) Число больных, получавших лечение по IV стандартному режиму ХТ, у которых не были обнаружены МЛУ МБТ.

Определяют как число пациентов, начавших лечение туберкулеза по IV стандартному РХТ в течение оцениваемого периода и у которых не была обнаружена МЛУ МБТ, к общему числу зарегистрированных на лечение в регистр взятых на лечение по IV режиму ХТ.

6) Пациенты, получающие лечение по V РХТ, к общему числу зарегистрированных на лечение в регистр больных туберкулезом с МЛУ МБТ в течение оцениваемого периода.

2.4. Описание результатов молекулярно-генетических исследований распространения мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

При использовании МГМ для изучения распространения мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к ПТП необходимо сформировать полицейский регистр, в структуру которого должна быть включена как минимум, следующая информация о пациенте:

- ФИО, дата рождения, пол,
- группа пациента (впервые выявленный, рецидив и т.п.),
- дата регистрации пациента как больного или на курс лечения,
- дата принятия первой дозы ПТП,
- категория пациента по статусу проживания в городе,
- место рождения,
- локализация заболевания,
- наличие ВИЧ-инфекции.

Для каждого пациента должны быть заготовлены поля со следующей информацией о результатах молекулярно-генетических исследований (МГИ):

- дата взятия материала,
- метод проведения ПЦР,
- вид материала,
- результаты фенотипического ИЛЧ,
- наличие основных мутаций в гене *rpoB* (устойчивость к рифампицину), в гене *katG* и в гене *inhA*, а также в межгенной области *ahpC/ohyR* (устойчивость к изониазиду), в гене *embB* (устойчивость к этамбутолу), в гене *gyrA* и в гене *gyrB*,

определяющих устойчивость к фторхинолонам, в гене *rrs* и в гене *eis* (устойчивость к канамицину, амикацину, капреомицину),

- для каждого ПТП добавляют поле, где рассчитывается общее число обнаруженных мутаций для данного ПТП и поле о наличии дикого типа.

На основе полученных результатов рассчитывают:

- Долю той или иной мутации, ассоциированной с ЛУ МБТ, для различных групп пациентов

- Долю той или иной мутации, ассоциированной с ЛУ МБТ, среди различных групп пациентов, имеющих фенотипическую устойчивость к изучаемому ПТП.

2.5. Формирование отчетов в рамках постоянно действующей системы эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза

На основе информации, взятой из журналов №03-ТБ и модифицированного журнала №03-МЛУ МБТ¹⁰, для отчетного периода (квартала, полугодия, года) осуществляют расчет сводных данных по городу (субъекту РФ), составляющей территории или учреждению, включающих:

- число больных туберкулезом легких (ТЛ) с бактериовыделением, определенным методом посева, зарегистрированных для начала курса лечения, отдельно для каждой группы (для впервые выявленных, ранее не лечившихся больных, для рецидивов и т.д., см. 2.1),

- из них, число обследованных тестом на лекарственную чувствительность до начала курса лечения, отдельно для каждой группы,

- из них, число выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ,

- число больных туберкулезом с МЛУ МБТ, состоящих на учете на начало отчетного периода,

- число больных туберкулезом с МЛУ МБТ, взятых в когорту для лечения (взята дата регистрации по IV или V режимам) за отчетный период,

На основе сведений, содержащихся в регистрах СЭН ЛУ МБТ и в Картах диспансерного слежения № 030/4-у, осуществляют расчет сводных данных по городу (субъекту РФ), территории или учреждению, включающих следующую информацию.

На конец отчетного периода (как правило, года):

- число больных ТЛ, имеющих бактериовыделение, определенное методом посева,

- из них, число больных туберкулезом, имевших результат ИЛЧ,

- число больных МЛУ МБТ, состоящих на учете в учреждении.

В течение отчетного периода (как правило, года) рассчитывают число больных МЛУ МБТ, взятых на учет:

- из впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТЛ),

- из рецидивов ТЛ,

- из I ГДУ,

- из II ГДУ хронических форм ТБ, выделяя число больных из IIБ ГДУ,

- из прибывших в территорию.

В течение отчетного периода (как правило, года) рассчитывают число больных МЛУ МБТ, снятых с учета в связи с:

- смертью от ТБ,

- смертью от других причин,

- прекращением бактериовыделения,

- выбытием за пределы территории.

¹⁰ Модифицированная форма утверждена в г. Москве приказом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 07 апреля 2015 г. № 154

Сводные (агрегированные) данные по устойчивости к препаратам первого и второго ряда, по режимам лечения собирают в соответствии с формами, приведенными в Приложении 1 с учетом наличия различных методик (см. раздел 2.2).

2.6. Факторы, влияние которых необходимо оценивать при анализе данных

2.6.1. Распределение по возрасту и полу

Данные по лекарственной устойчивости с распределением по возрасту и полу могут позволить оценить группы риска и эффективность специфичных мер контроля над туберкулезом. Более того, наличие лекарственной устойчивости среди групп пациентов более молодого возраста, может являться результатом недавнего заражения, в отличие от групп старшего возраста, у которых наличие ЛУ МБТ с большей вероятностью может быть связано со сравнительно давним инфицированием [__].

2.6.2. Наличие ВИЧ-инфекции (ВИЧ-статус)

Не смотря на то, что существует достаточно много публикаций о сравнительно высокой доле лекарственно-устойчивого туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных пациентов, сведения о наличии статистической связи между наличием ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивости у больного туберкулезом достаточно ограничены, например в четвертом отчете Глобального проекта по надзору за ЛУ МБТ [19, 23]¹¹.

В проведенном исследовании в г. Москве [1] было показано, что наличие ВИЧ-инфекции может являться маркером концентрации других важных факторов, имеющих более непосредственную связь с ЛУ МБТ. Анализ показал, что именно возраст, а не ВИЧ-инфекция в данном случае имела связь с наличием МЛУ МБТ, а соответственно ВИЧ-инфекция являлась сцепленным с возрастом признаком.

Включение тестирования на наличие ВИЧ-инфекции в мероприятия надзора за ЛУ МБТ может дать важную информацию о связи между ВИЧ-инфекцией и лекарственно-устойчивым туберкулезом среди населения. Поэтому там, где это возможно, вне зависимости от уровня развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе, необходимо поддерживать максимальный охват тестированием на ВИЧ-инфекцию, и включать информацию о ВИЧ-статусе для всех пациентов, вовлеченных в надзор за лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. В регионах с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции, т.е. в которых распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин составляет $\geq 1\%$ или $\geq 5\%$ среди больных туберкулезом, тестирование на наличие ВИЧ-инфекции должно быть составной частью как постоянной СЭН ЛУ МБТ, так и выборочных исследований лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Специфические задачи по включению тестирования на ВИЧ-инфекцию должны быть учтены при дальнейшем развитии системы надзора или определены в протоколе выборочного исследования. Необходимо следовать действующим рекомендациям в области тестирования на ВИЧ-инфекцию и эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией, учитывать возможности региональных фтизиатров, отвечающих за координацию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, по сбору и валидации данных, согласие пациентов на проведение теста и соблюдение конфиденциальности.

¹¹ Существует две основные причины возможной связи между наличием лекарственной устойчивости у больного туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Первая – это документально подтвержденное приобретение устойчивости МБТ к рифампицину у больных с ВИЧ-инфекцией во время лечения от туберкулеза. И хотя это может быть связано с перерывами в лечении, в то же время у пациентов в регионах с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции также была документально подтверждена пониженная абсорбция противотуберкулезных препаратов, что предполагает, что ВИЧ-положительные больные туберкулезом могут иметь более высокий риск развития лекарственной устойчивости. Вторая причина связана с длительностью контакта больного ВИЧ-инфекцией с носителем МЛУ МБТ инфекции. Больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и больные лекарственно-устойчивым туберкулезом могут иметь одинаковые факторы риска, что означает более длительный контакт с носителями лекарственно-устойчивых возбудителей заболевания.

Региональные Центры СПИД должны быть вовлечены в планирование и реализацию мероприятий по ЭН ЛУ МБТ.

Эпидемиологическое влияние ВИЧ инфекции на распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза неизвестно и может зависеть от нескольких факторов. Больные туберкулезом с ВИЧ - инфекцией, в основном имеют отрицательные результаты бактериоскопии мокроты. Кроме того, поздняя диагностика лекарственной устойчивости и потенциально низкая эффективность ее лечения (особенно в предыдущие годы) привела к высокой смертности от туберкулеза среди больных с ВИЧ-инфекцией. Оба этих фактора (отсутствие бактериовыделения по результатам бактериоскопии, и короткое течение заболевания из-за высокой смертности) позволяют предположить невысокий уровень передачи инфекции. Однако у ВИЧ-инфицированных больных развитие заболевания происходит быстрее, а в регионах, где уровень туберкулеза с МЛУ МБТ высокий (как среди общего населения, так и в больницах, и в районах), это может привести к быстрому росту числа больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза или к вспышке заболевания.

2.6.3. Другая информация

Состав демографической и клинической информации о больных, собираемой в рамках СЭН ЛУ МБТ, определяют, как исходя из состава форм государственного учета и отчетности, так и из специфики территориальных оперативных и долговременных задач, связанных с эпидемиологическим анализом и оценкой эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий. Для последней группы задач, как правило, доступность сведений в учетной документации ограничена.

Помимо указанных выше данных о группе, к которой принадлежит пациент, определяемой историей лечения, его возрастом, полом, ВИЧ-статусом, набор анализируемых данных может включать следующую информацию:

- клиническая форма туберкулеза легких или локализация ТОД внелегочной локализации или внелегочного туберкулеза,
- наличие и метод определения бактериовыделения,
- наличие деструкции легочной ткани,
- место рождения (что очень важно в условиях высокой миграционной нагрузки в мегаполисах),
- социально-профессиональная принадлежность,
- наличие факта пребывания в заключении в пенитенциарной системе в прошлом,
- наличие установленного контакта с больным туберкулезом с ЛУ МБТ.

2.7. Источники информации, учетные формы и процедуры сбора информации о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Качество информации, собираемой и анализируемой СЭН ЛУ МБТ, в значительной мере зависит от организации сбора данных, работы с учетной документацией, квалификации персонала подразделений, являющимися источниками необходимых для надзора сведений.

Исходя из основных целей СЭН ЛУ МБТ, типу исходной документации и вовлеченных в сбор данных подразделений данные по ЛУ МБТ можно разбить на три группы:

- информация о **выявлении** новых случаев МЛУ МБТ,
- информация о **регистрации на лечение** больных МЛУ МБТ;
- информация о **диспансерном наблюдении** за больными МЛУ МБТ.

Соответственно, сбором указанных разделов данных должны заниматься: организационно-методический отдел, отдел эпидемиологического мониторинга

туберкулеза или кабинеты мониторинга округов (филиалов) и диспансерные отделения ПТД.

Информация о выявлении больных МЛУ МБТ содержится в учетных формах регистрации впервые выявленного больного и/или регистрация нового случая, а также в журнале регистрации больных туберкулезом или больных МЛУ МБТ.

Источниками данных о пациентах с ЛУ МБТ являются:

- учетная форма регистрации впервые выявленного больного (№089/у-туб с дополнением) и/или регистрация нового случая МЛУ МБТ (№058-МЛУ/у)¹²;
- журнал регистрации больных туберкулезом (№03-ТБ) и/или журнал регистрации больных МЛУ МБТ (№03-МЛУ МБТ)¹³;
- карта диспансерного слежения за больным туберкулезом (№030/4-у);
- журнал (регистр) лабораторных исследований.

Сведения о диспансерном наблюдении за больными МЛУ МБТ приводятся в карте диспансерного слежения за больным туберкулезом.

В случае недостатка информации в журналах регистрации пациентов (№03-ТБ или №03-МЛУ МБТ) необходимо использование сведений из карт пациентов №01-ТБ или №01-МЛУ МБТ [9]

Использование неформализованной информации, содержащейся в истории болезни или амбулаторной карте больного, для целей ЭН ЛУ МБТ не рекомендуется.

Формирование сводных отчетов по ЛУ МБТ, приведенных в Приложении 1, осуществляет организационно-методический отдел (ОМО) на основе данных диспансерных отделений и при поддержке отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза (ОЭМТ).

Еженедельно лаборатория на основе регистра проводимых исследований представляет в ОМО списки больных:

- у которых было установлено бактериовыделение методом посева с указанием даты проведения посева (взятия материала на исследование) и его лабораторного номера, и указанием факта постановки ИЛЧ (даты постановки исследования),
- у которых был получен результат ИЛЧ с указанием результата и лабораторного номера, и выделением тех, у кого установлена или подтверждена МЛУ МБТ, с указанием даты взятия материала на посев и даты получения положительного результата посева, дат постановки и получения результата ИЛЧ.

После обработки полученной информации и сверки ее с журналами регистрации пациентов №03-ТБ и №03-ТБ-МЛУ, ОМО раз в неделю предоставляет в лабораторию:

- списки лиц с бактериовыделением, определенным методом посева, и лиц, с результатами ИЛЧ; в которых в ОМО указывают дополнительную информацию на основе данных учетных форм и СЭМ ТБ, которые в дальнейшем будут использованы лабораторией в бактериограмме пациентов: региональный номер пациента, группа пациента (впервые выявленный, рецидив, после неудачи лечения и т.п.), этап проводимого курса лечения: фаза (регистрация, интенсивная фаза, поддерживающая фаза, конец лечения), месяц (0, 1, 5 и т.п.), число принятых доз (0, 60, 90 и т.п.), место лечения и т.д.

- список лиц, зарегистрированных в журналах №03-ТБ и №03-ТБ-МЛУ, на которых в течение более чем 2 месяцев не пришел результат культурального исследования и более 3 месяцев – данные ИЛЧ. В течение 2 дней лаборатория вносит в список информацию о наличии результатов исследований (нет данных, дату постановки и получения результата, результат и т.п.)

¹² Форма, разработанная совместно с Федеральным центром мониторинга распространения туберкулезу в РФ (ЦНИИОИЗ) и реализованная в г. Москве как опытная, согласно внутреннему приказу, см. Приложение № 3.

¹³ Форма, разработанная совместно с Федеральным центром мониторинга распространения туберкулезу в РФ (ЦНИИОИЗ) и реализованная в г. Москве как опытная, согласно внутреннему приказу.

На основе данных лаборатории и/или журналов регистрации больных, поступающих с подведомственных территориальных учреждений, в ОМО осуществляют ввод информации в журналы регистрации больных туберкулезом и/или журналы регистрации больных МЛУ МБТ.

Ответственность за сравнение данных журналов лаборатории и журналов №03-ТБ и №03-ТБ-МЛУ лежит на ОМО. Он осуществляет взаимодействие с лабораториями, участвующими в диагностике ТБ и ЛУ МБТ в подведомственной территории/учреждении, вне зависимости от того, являются ли указанные лаборатории подразделениями данного учреждения, куда входит организационно методический отдел, или нет.

Диспансерное отделение осуществляет взятие больного на учет, как МЛУ МБТ, и снятие больного с учета, как МЛУ МБТ, с регистрацией этих фактов в карте диспансерного слежения.

3. Обеспечение качества проведения тестов на лекарственную чувствительность

Для обеспечения качества лабораторных исследований на субъектовом и территориальном уровнях необходима постоянно действующая система внешней оценки качества, интегрированная в национальную (федеральную) и/или международную систему внешней оценки качества лабораторной диагностики туберкулеза. Практика подготовки тест-панели культур МБТ должна быть аналогичной, используемой международными референс-лабораториями, и осуществляться с привлечением специалистов профильных НИИ с достаточным опытом во фтизиобактериологии, для исключения системных ошибок в результате использования иных методик определения лекарственной чувствительности, несоблюдения правил подготовки питательных сред, посева культур МБТ.

Данная система в отношении ИЛЧ должна осуществлять постоянный контроль *используемых организационных, лабораторных, статистических методов*, внутренних процессов в лаборатории, корректность выполнения технических процедур, состояние и наличие оборудования и материалов (внутрилабораторный контроль качества), а также систематически оценивать уровень работы лаборатории (внешняя оценка качества).

3.1. Внутрилабораторный контроль качества

Вне зависимости от того, какие используются питательные среды и методы определения лекарственной чувствительности (метод абсолютных концентраций, методы на основе жидких сред и др.), необходимо использовать стандартизированные лабораторные процедуры и журналы регистрации. Как элемент внутрилабораторного контроля качества необходимо проведение контроля качества среды для каждой партии. Для добавления в среды следует использовать только чистые субстанции препаратов от надежных производителей, четко должен быть определен процент эффективности, материалы должны храниться с соблюдением соответствующих правил. Разведение препаратов и их добавление в среды также должны производиться с соблюдением соответствующих стандартов.

Для традиционных методов, использующих плотные среды, необходимо проводить проверку каждой партии среды с содержанием и без содержания препарата с помощью стандартного штамма H₃₇Rv. Также рекомендуется, чтобы внутрилабораторный контроль качества включал в себя проверку на комбинации штаммов с известной устойчивостью к двум или трем препаратам, но не МЛУ МБТ или ШЛУ МБТ штаммы. Поскольку партии сред быстро расходуются, то может оказаться необходимым включать эти референс-штаммы в каждую партию штаммов, подлежащих тестированию на лекарственную чувствительность в рамках выборочного

исследования. Более того, в отношении новых партий сред с содержанием или без содержания препарата должны применяться обычные процедуры внутрилабораторного контроля качества, а результаты должны постоянно контролироваться специалистом из курирующей лаборатории (учреждения), который должен удостовериться в том, что все штаммы с сомнительными результатами тестируются повторно.

3.2. Внешняя оценка качества и роль референс-лабораторий и лабораторий, являющихся утверждёнными центрами передового опыта ВОЗ

Внешняя оценка качества включает в себя несколько компонентов: профессиональное тестирование, повторное тестирование штаммов и проверку на местах работы лабораторий (во время мониторинговых визитов). Все компоненты проверки работы лабораторной сети города могут выполняться в сотрудничестве с одной из курирующих внешних федеральных лабораторий, действующих при профильных НИИ и являющихся утверждёнными центрами передового опыта ВОЗ. На данный момент, в Российской Федерации представлено три таких центра: в ФГБНУ «ЦНИИТ» (Москва), НМИЦ ФПИ (Екатеринбург) и ННИИТ (Новосибирск) [22].

Федеральные центры передового опыта ВОЗ (ФЦПО) должны взаимодействовать на регулярной основе с одной или несколькими выделенными супранациональными референс-лабораториями (СРЛ) [22]. Сеть супранациональных референс-лабораторий играет решающую роль в укреплении возможностей лабораторий во всем мире, в проведении мероприятий внешней оценки качества, которые обеспечивают достоверность системы национального надзора за лекарственной устойчивостью. СРЛ поддерживают высокий уровень качества своей работы посредством участия в ежегодном профессиональном тестировании в отношении ИЛЧ внутри сети. СРЛ официально вырабатывают единое мнение по чувствительности отобранных штаммов к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и, как это было в 2008 году, к препаратам второго ряда (канамицин, амикацин, капреомицин, офлоксацин). Панели штаммов затем последовательно используются для проведения профессионального тестирования национальных референс-лабораторий (НРЛ), а также любой региональной лаборатории, которая проводит ИЛЧ в рамках эпиднадзора и выборочных исследований лекарственной чувствительности. По мере необходимости СРЛ могут также проводить оценку работы национальных референс-лабораторий на местах, проводить обучение и выполнять функции супервайзера.

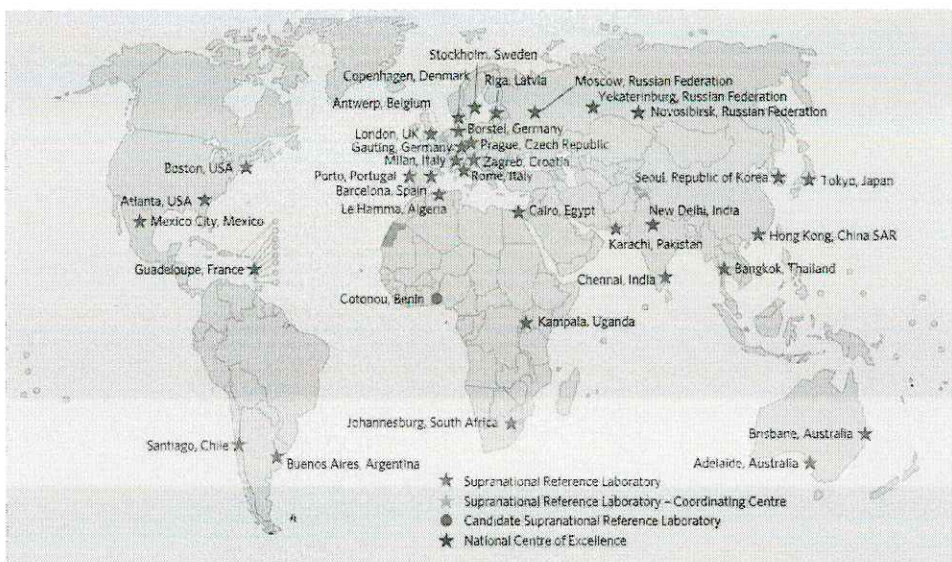


Рис. 2. Сеть супранациональных референс-лабораторий ВОЗ по туберкулезу на 2016 г. (Источник - [22]).

Следует определить минимальный процент совпадений для каждой группы препаратов. Для изониазида и рифампицина этот показатель должен быть не менее 95%. Чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов чувствительности рассчитываются для каждого из четырех препаратов первого ряда

В Российской Федерации лаборатории противотуберкулезных медицинских организаций проходят внешнюю оценку качества посредством участия в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Внешняя оценка качества выполняемых исследований осуществляется Системой межлабораторных сличительных испытаний «ФСВОК»¹⁴ (далее – МСИ «ФСВОК»), созданной и функционирующей во исполнение приказов Минздрава России (№ 9 от 26.01.94, № 117 от 03.05.95, № 60 от 19.02.96, № 380 от 25.12.97, № 45 от 07.02.2000, см. <http://www.fsvok.ru/o-fsvok/>).

¹⁴ Функционирование МСИ «ФСВОК» обеспечивает Ассоциация специалистов некоммерческое партнерство «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований» (АСНП «ЦВКК»), независимая официально признанная Федеральной службой по аккредитации и Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии в качестве Провайдера межлабораторных сличительных испытаний (МСИ) в области исследований, выполняемых в КДЛ организация, осуществляющая эту работу совместно с экспертами, представляющими ведущие научные, практические медицинские и другие организации, главными внештатными специалистами по клинической лабораторной диагностике органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации.

4. Этические принципы

Информация, получаемая в рамках надзора за устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, необычайно важна для планирования эффективных программ контроля туберкулеза с МЛУ МБТ. Основная цель деятельности системы здравоохранения заключается в защите здоровья населения, но при планировании и внедрении систем эпидемиологического надзора или выборочных исследований должны максимально соблюдаться и учитываться права, свободы, индивидуальная сфера и конфиденциальность каждого пациента.

Некоторые виды деятельности или мероприятия могут однозначно быть определены как исследования, а другие - как рутинные мероприятия надзора, но есть определенные виды деятельности или мероприятия, которые находятся между ними, их нельзя однозначно отнести к тому или другому виду. Исследовательская этика и этика здравоохранения основаны на сходных принципах, но применяются они не всегда одинаково. С целью гарантии соблюдения этических стандартов протоколы исследований и новые системы надзора на этапе планирования желательно проводить через этические комитеты или экспертные советы учреждений.

При проведении СЭН ЛУ МБТ необходимо выполнять следующие этические принципы надзора [21]:

Конфиденциальность – конфиденциальная информация о пациенте должна сохраняться в тайне, пока на ее разглашение не будет получено официального согласия лица, которого она касается. Однако допустимо разглашение некоторой медицинской информации без согласия на это пациента в целях охраны здоровья населения, оговоренных законодательством (например, обязательная регистрация туберкулеза, как инфекционного заболевания). На практике личные данные могут быть раскрыты и переданы другим лицам только в случае крайней необходимости, связанной с осуществлением мероприятий надзора и/или для достижения основных целей охраны здоровья населения. Несанкционированное раскрытие личной информации рассматривается не только как нарушение прав пациента на личную тайну, но и может способствовать развитию стигмы и дискриминации.

Таким образом, при организации как постоянных, так и выборочных СЭН ЛУ МБТ необходимо обеспечить **защиту персональных данных** в соответствии с существующим законодательством [18].

Информированное согласие - в ходе проведения выборочных исследований обычно необходимо получение информированного согласия пациентов, которые могут сами принимать решение, и согласие опекунов или доверенных лиц в случае недееспособности пациента.

В отличие от обычной практики медицинских исследований, при проведении мероприятий эпидемиологического надзора, особенно когда получение информации относительно общего населения является критичным для достижения основных целей охраны здоровья населения (надзор за туберкулезом, как инфекционным заболеванием), получение информированного согласия пациента обычно не требуется. Даже если получение информированного согласия считается нецелесообразным, пациенту следует, насколько это возможно, предоставлять информацию о причинах и целях проводимых мероприятий надзора. Особое внимание следует обратить на незащищенные группы населения (например, дети, женщины, заключенные, мигранты, беженцы и т.д.), чтобы на них не оказывалось давление или принуждение к участию в исследовании, чтобы они были защищены от возможной стигмы в результате проведения мероприятий надзора.

Доступность лечения – в отличие от надзора за стандартными показателями туберкулеза, надзор за лекарственной устойчивостью несет за собой этическую дилемму, поскольку мероприятия надзора могут быть реализованы в условиях

ограниченного доступа к дорогостоящим ПТП второго и третьего ряда. Если нет возможности адекватного лечения, то параллельно с планированием исследования следует планировать необходимые мероприятия по запуску программы лечения пациентов с МЛУ ТБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Белиловский, Е.М. Результаты пилотного исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью в г. Москве / Е.М. Белиловский, Ю.Д. Михайлова, А.О. Темлякова, М.А. Краснова, А.А. Хахалина, И.В. Перетокина, Г.Е. Фрейман, С.Г. Сафонова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 3.
2. Васильева, И.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – №95(11). – С.5-17.
3. Всемирная ассамблея здравоохранения WHA62.15, 22 мая 2009 г. Пункт 12.9 повестки дня. Профилактика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и борьба с ним. Всемирная организация здравоохранения – Женева: ВОЗ, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R15-ru.pdf?ua=1
4. Краснова, М.А. Мутации генов и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве / М.А. Краснова, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, А.А. Хахалина, Ю.Д. Михайлова, Е.Ю. Носова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2020 (в печати).
5. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. Всемирная организация здравоохранения – Женева: ВОЗ, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87660>
6. Нарвская, О.В. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом / О.В. Нарвская, И.В. Мокроусов, А.А. Вязовая, Л.В. Лялина, М.В. Шульгина, Е.Б. Мясникова, В.Ю. Журавлев, Е.М. Белиловский, Т.В. Умпелева, М.А. Кравченко // Мед. альянс. – 2014. – № 1. – С. 75-78.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
8. Организация противотуберкулезной помощи лицам БОМЖ, иностранным и иногородним жителям Москвы. Глава 11 в сборнике: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2017 г., под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского/ А.Д. Ильченко, Е.М. Богородская, Л.В. Мохирева. – М.: МНПЦБТ. – 2018 г. – С.207-243.
9. Приказ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 07.04.2015 № 154 «О совершенствовании отраслевого статистического наблюдения за туберкулезом в г. Москве»
10. Приказ Минздрава РФ от 13.02.2004 № 50. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
11. Приказ Минздрава от РФ 13.03.2019 г. № 127н, «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признания утратившими силу пунктов 16 - 17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом

министерства здравоохранения российской федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н»

12. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
13. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. Всемирная организация здравоохранения – Женева: ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311316>.
14. Сон, И.М. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ, деятельности противотуберкулезных учреждений (Пособие для врачей) / И.М. Сон, Е.И. Скачкова, С.А. Леонов, П.П. Сельцовский, Л.Н. Рыбка, С.А. Стерликов и др. – М.: ЦНИИОИЗ, – 2009. – 56 с.
15. Стерликов, С.А. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010-2011 гг. Анализ основных показателей и принятие управляющих решений / С.А. Стерликов, И.М. Сон, Е.М. Богородская, С.В. Смердин, В.Е. Одинцов, О.Б. Нечаева – М., 2012. – 81 с.
16. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
17. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Глава 5 в сборнике: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г., под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского/ С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, И.Д. Данилова, Л.Н. Рыбка. – М.: МНПЦБТ. – 2019 г. – С.95-105.
18. Федеральный закон "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ
19. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report Number 4. The WHO/IUALTD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2008. – Access. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66493>
20. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2014. – Access. – URL: <https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
21. World Health Organization. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2017. – Access. – URL: <https://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>
22. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2016. – Access. – URL: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23098en/>
23. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - 5th ed. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – Access. – URL: https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/
24. World Health Organization. International Health Regulations (2005), 2nd edition. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2008. – Access. – URL: <http://www.who.int/ihr/9789241596664/en/index.htm>
25. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2010. – Access. – URL: https://www.who.int/tb/features_archive/m_xdrtb_facts/en/

26. World Health Organization. Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) Indicators. A minimum set of indicators for the programmatic management of MDR-TB in national tuberculosis control programmes [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2010. – Access. – URL: <https://www.who.int/tb/publications/tb-mdrtb-indicators/en/>
27. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Access. – URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Пример отчетных форм по лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Табл. 1а. Результаты исследования лекарственной чувствительности культуральным методом (на жидких и / или плотных средах)

Показатели	Впервые выявленные		Рецидивы		Др. случаи повторного лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Всего зарегистрировано больных ТБ за отчетный период						
Обследовано методом посева за отчетный период						
Выявлено больных с МБТ+						
Обследовано на ЛЧ						
Лекарственная чувствительность ко всем препаратам						
Лекарственная устойчивость хотя бы к 1 препарату						
Препараты, к которым исследована ЛЧ МБТ, число пациентов						
H						
R						
E						
S						
Z						
Km						
Am						
Cm						
Ofx						
Lfx						
Mfx						
Pto						
Eto						
PAS						
Lzd						
Cs						
Устойчивые к одному ПТП:						
H						
R						
S						
Z						
H + другие (без R) , всего:						
H + другие (без R) , к 2-м ПТП:						
H + S						
H + E						
H + Z						
H + другие (без R) , к 3-м ПТП:						

H + S + E							
H + S + Z							
H + E + Z							
H + другие (без R), к 4-м ПТП:							
H + S + E + Ofx							
H + S + E + Eto							
H + S + Eto + PAS							
H + другие (без R), к 5-ти ПТП:							
H + S + E + Ofx + Km							
H + другие (без R), к 6-ти ПТП:							
H + S + E + Ofx + Km + Cm							
R + другие (без H), всего							
R + другие (без H) к 2-м ПТП:							
R + S							
R + E							
R + Z							
R + другие (без H) к 3-м ПТП:							
R + S + E							
R + S + Ofx							
R + S + Z							
R + другие (без H) к 4-м ПТП:							
R + S + E + Ofx							
R + другие (без H) к 5-ти ПТП:							
R + S + E + Ofx + Km							
R + другие (без H) к 6-ти ПТП:							
R + S + E + Ofx + Km + Cm							
МЛУ (H + R +/- другие), всего							
МЛУ (H + R) к 2-м ПТП:							
МЛУ (H + R +/- другие) к 3-м ПТП:							
H + R + S							
H + R + E							
МЛУ (H + R +/- другие) к 4-м ПТП:							
H + R + S + E							
H + R + S + Z							
H + R + S + Eto							

МЛЮ (Н + R +/-другие) к 5-ти ПТП:							
Н + R + S + E + Eto							
Н + R + S + E + Z							
Н + R + S + Eto + Z							
МЛЮ (Н + R +/-другие) к 6-ти ПТП:							
Н + R + S + E + Eto + Z							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), всего							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), к 3- м ПТП:							
Н + R + Ofx							
Н + R + Ам							
Н + R + Км							
Н + R + Сm							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), к 4- м ПТП:							
Н + R + S + Ofx							
Н + R + S + Км							
Н + R + S + Сm							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), к 5- ти ПТП:							
Н + R + S + E + Ofx							
Н + R + S + E + Км							
Н + R + S + Eto + Lfx							
Н + R + S + Z + Lfx							
Н + R + S + Ам + Сm							
Н + R + S + Км + Сm							
Н + R + S + Сm + Z							
Н + R + S + E + Lfx							
Н + R + S + Км + Eto							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), к 6- ти ПТП:							
Н + R + S + E + Км + Сm							
Н + R + S + E + Eto + Сm							
Н + R + S + E + Км + Eto							
Н + R + S + E + Z + Lfx							
Н + R + S + E + Eto + Ofx							
ПреШЛЮ (МЛЮ + Ofx +/-или Км и/или Ам, Сm), к 7- ти ПТП:							

$H + R + S + E + Eto + Cm + Z$							
$H + R + S + E + Eto + Lfx + Z$							
$H + R + S + E + Km + Eto + PAS$							
$H + R + S + E + Am + Cm + Z$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), всего							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 4-м ПТП:							
$H + R + Ofx + Km$							
$H + R + Ofx + Cm$							
$H + R + Ofx + Am$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 5-ти ПТП:							
$H + R + S + Ofx + Km$							
$H + R + S + Ofx + Cm$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 6-ти ПТП:							
$H + R + S + E + Ofx + Km$							
$H + R + S + E + Ofx + Cm$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 7-ми ПТП:							
$H + R + S + E + Eto + Ofx + Km$							
$H + R + S + E + Eto + Cm + Ofx$							
$H + R + S + E + Km + Cm + Ofx$							
$H + R + S + Km + Eto + Cm + Ofx$							
$H + R + S + E + Cm + Am + Lfx$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 8-ми ПТП:							
$H + R + S + E + K + Eto + Cm + Ofx$							
ШЛУ (МЛУ + Ofx +и Km и/или Cm), к 9-ти ПТП:							
$H + R + S + E + Km + Eto + Cm + Ofx + PAS$							
$H + R + S + E + Eto + Cm + Am + Lfx + Z$							

Табл. 16. Метод исследования лекарственной чувствительности: МГМ

Результаты тестов	Впервые выявленные		Рецидивы		Др. случаи повторного лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всего зарегистрировано больных ТБ						
Всего обследовано пациентов методом МГМ						
Всего выявлено больных с ДНК МБТ+						
- Из них исследована устойчивость МБТ						
Препараты, к которым исследована ЛЧ, число пациентов						
Н						
R						
E						
Km						
Am						
Sm						
Ofx						
Fq						
<i>Число пациентов, которым была определена ЛЧ к R (XpertMTB/Rif)</i>						
<i>Число пациентов, которым была определена ЛЧ к H, R, Fq (на АмплиТуб-МЛУ РВ)*</i>						
<i>Число пациентов, которым была определена ЛЧ к H, R, E, Fq, Km, Am, Sm (на ТБ-ТЕСТ)**</i>						
ЛУ не выявлена ни к одному препарату						
ЛУ выявлена хотя бы к одному препарату						
ЛУ выявлена хотя бы к одному из указанных ниже препаратов						
Н						
R						
E						
Km						
Am						
Sm						
Ofx						

	АмплиТуб		ТБ-Тест		АмплиТуб		ТБ-Тест		АмплиТуб		ТБ-Тест	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Н+R (+ другие препараты), всего												
Н + R												
Н+ R +E+ Fq	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Fq+Km+Am+Cm	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Fq+Km+Am	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Km+Am+Cm	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Fq+Km	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Km+Am	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Km	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E	X	X			X	X			X	X		
Н+R+E+Fq+Km	X	X			X	X			X	X		
Н+R+Fq												
Н+ другие препараты, исключая R												
Н+E	X	X			X	X			X	X		
Н+Fq												
R+другие препараты, исключая Н												

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

Протокол проведения пилотного исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и мутаций генов *M. tuberculosis*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, среди впервые выявленных больных туберкулезом из различных слоев населения города Москвы (пример)

Цель пилотного исследования: проведение первого этапа исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и известных генотипов *M. tuberculosis* среди различных слоев населения города Москвы и апробация алгоритма мероприятий по сбору и обработке данных исследования и структуры собираемой информации.

Сроки сбора информации: с _____ по _____.

Сроки обработки и анализа информации: с _____ по _____.

Состав собираемой информации, условия включения в исследование: Результаты исследований культуры на лекарственную чувствительность и на известные генотипы *M. Tuberculosis*, взятой:

- до начала лечения (приема первой дозы противотуберкулезных препаратов), ,
- у впервые выявленных больных туберкулезом бактериовыделителей из постоянного населения, мигрирующего населения и лиц БОМЖ, зарегистрированных с _____ по _____ на территории _____ административных округов г. Москвы: _____

Условия исключения:

- впервые выявленные больные туберкулезом, выявленные посмертно,
- впервые выявленные больные туберкулезом, диагностическое культуральное исследование которым проведено не в Централизованной лаборатории или в лабораториях туберкулезных больниц и клиник.
- культуры, взятые после приема первой дозы противотуберкулезных препаратов.

Объем собираемой информации: _____ впервые выявленных больных туберкулезом, имеющих положительный результат культурального исследования (К+), что составляет около _____ выявляемых больных в месяц.

Подразделения и учреждения, участвующие в исследовании:

Мероприятия, проводимые в рамках исследования:

1. К 10 числу каждого месяца, следующего за отчетным (10 августа, 10 сентября и т.д.) сотрудники ОЭМТ на основе данных регистра мониторинга туберкулеза на постоянное население, собираемого из баз данных окружных кабинетов мониторинга (КМ), и централизованного регистра впервые выявленных больных и рецидивов туберкулеза из мигрирующего населения и лиц БОМЖ, который ведется в ОЭМТ, формируют список всех зарегистрированных в течение прошедшего месяца случаев заболевания туберкулезом в указанных пяти округах.

В список должны включаться все впервые в жизни выявленные больные, на которых были выписаны извещения № 089/у-туб с _____ по _____.
Случаи посмертного выявления туберкулеза исключаются.

Каждому больному в списке в ОЭМТ присваивается порядковый номер (поле «Инд.№» таблицы), который будет использоваться вместе с номером исследования в процессе обработки и анализа данных.

Полученные списки до 10 числа месяца, следующего за отчетным, в электронном виде передаются в соответствующие КМ округов.

Форма списка, включающая основные данные пациента, приводится в приложении к протоколу (Форма 1).

2. Ответственные лица в КМ (для постоянного населения) и ОЭМТ (для списков, сформированных на основе централизованного регистра впервые выявленных больных для непостоянного населения, который ведется в ОЭМТ) для **каждого впервые выявленного больного туберкулезом**, приведенного в форме, **запрашивают или уточняют следующую информацию** для заполнения столбцов 8 - 11:

- учреждение, где наблюдается больной,
- учреждение, где пациент проходит лечение,
- дата приема первой дозы противотуберкулезного препарата (по карте № 01-ТБ),
- номер лаборатории, в которую был передан материал для диагностического культурального исследования на выявление микобактерий туберкулеза,

Информация для кабинетов мониторинга должна быть представлена врачами диспансерных отделений филиалов и структурных подразделений Центра.

Сведения о дате приема первой дозы получают от лица, ответственного в филиале Центра за ведение когортного анализа.

В случае если имеется информация о пребывании пациента в процессе выявления и диагностики в нескольких учреждениях, то на него делается несколько записей с указанием сведений для 8-12 полей, полученных из каждого учреждения, где больной мог сдать биологический материал на первичный анализ (или на диагностику).

Копии списков с дополненной информацией в электронном виде поступают из КМ в ОЭМТ к 15-17 числу каждого месяца, следующего за отчетным.

3. В ОЭМТ на основе списков, дополненных информацией о месте наблюдения и лечения пациентов и лабораторией, где проводится первичное культуральное исследование, **создают выборки пациентов для каждой из лабораторий**, на основе информации, где больные проходят исследование. Каждый из этих списков должен включать только тех пациентов, материал от которых поступил в данную лабораторию.

Если у больного указаны две лаборатории, то его запись копируется в оба списка, отсылаемых в лаборатории.

Сформированные для лабораторий списки 15-17 числа каждого месяца, следующего за отчетным, рассылаются в лаборатории _____

4. **В ЦБЛ и лабораториях туберкулезных больниц _____ и клиник _____** выделяются ответственные лица, которые:

- до конца месяца, т.е. до 30-31 числа (или 28-29-го для февраля), следующим за отчетным, заполняют столбцы 12-14 формы (номер и дата лабораторного исследования),

- к концу месяца осуществляют контроль получения результатов исследований, номера которых были указаны в ранее полученных ежемесячных списках (по номеру исследования и ФИО пациента),

- в случае получения результата посева в лаборатории заполняют столбцы 13-14 (результат и дата получения результата).

В случае, если информация о данном пациенте отсутствует или не обнаружена в регистре данной лаборатории, то в столбце 12 ставится ответ «нет данных».

5. В случае получения **положительного результата посева**, культура, полученная в бактериологических лабораториях больниц и клиник в результате первичных исследований для приведенных в списках больных, передается в ЦБЛ для проведения контрольного исследования и запланированных ИЛЧ.

Передача выделенных культур в ЦБЛ осуществляется **еженедельно**.

Если в бактериологических лабораториях больниц и клиник для данной культуры было поставлено ИЛЧ, то на пациента заводится запись в форме 2 приложения к протоколу, куда по мере получения вводится результат исследования.

6. При передаче лаборатории 15-17 числа месяца, следующего за отчетным очередного списка больных, выявленных в предыдущем месяце, **КМ и ОЭМТ копируют для себя информацию из заполненных в лаборатории 12-15 столбцов из списков, переданных в лабораторию ранее.**

На полностью заполненных списках, данные с которых были целиком скопированы ОЭМТ, делается соответствующая отметка и они передаются на хранение в ОЭМТ.

Таким образом, к концу исследования к 15 января 2018 года в лабораториях должны быть от 3 до 6 ежемесячных списков, в которых к 15 марта 2018 г. должны быть заполнены все строки в 12-15 полях и все они должны быть переданы в ОЭМТ.

В окружных кабинетах мониторинга и в ОЭМТ ответственными лицами осуществляется контроль получения результатов культуральных исследований согласно разосланным спискам.

7. Ежемесячно, после получения информации из лабораторий, ОЭМТ передает в окружные КМ списки пациентов, которые ранее были зарегистрированы в соответствующем филиале (были в списках, полученных ранее из КМ) и у которых **был получен положительный результат посева.**

На этих пациентов в КМ оформляется форма № 3 приложения к протоколу, а на пациентов, которые были зарегистрированы в централизованном регистре непостоянных жителей, форма № 3 оформляется в ОЭМТ.

В форму № 3 в КМ и ОЭМТ вносится информация из извещения № 089/у-туб, приложения к извещению № 089/у-туб и формы №1 и 1б.

При уже наличии результата исследования на лекарственную чувствительность (ИЛЧ) он также вводится в форму №3 на основе журналов ИЛЧ или формы № 1б из лабораторий ЦБЛ, бактериологических лабораторий больниц и клиник.

После этого копии формы №2 передаются в ЦБЛ и ОПЛД для регистрации результатов проведения ИЛЧ и молекулярно-эпидемиологических исследований.

8. Для всех выделенных культур, полученных при первичном обследовании пациентов из списков, **проводится исследование на лекарственную чувствительность (ИЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда, а также к фторхинолонам, инъекционным ПТП, и ПТП третьего ряда** из следующего списка: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, циклосерин, ПАСК и протионамид.

9. В ОПЛД для всех выделенных культур **проводят исследование генотипа микобактерий.** Результаты исследований вносятся в форму № 3

10. Информация, получаемая в процессе исследования, и вводимая в форму № 3, будет вводится **в регистр, разработанный ОЭМТ**, структура, которого будет соответствовать форме № 2.

11. В бактериологических лабораториях больниц и клиник культуры, полученные при диагностических исследованиях с _____ по _____, подлежат хранению до проведения сверки со списками впервые выявленных больных туберкулезом, присылаемых из филиалов в рамках исследования.

12. В _____ на основе полученных данных специалисты ОЭМТ, ОПЛД и ОМО осуществляют **предварительную обработку и анализ информации** и готовят доклад о полученных результатах.

13. В процессе проведения исследования осуществляется апробация мероприятий по **внешнему контролю качества** проводимых в ЦБЛ исследований. Эти мероприятия проводятся на основе соглашения с лабораторией ЦНИИТ РАМН, которая является Центром передовой практики ВОЗ (WHO Excellent Centre).

14. ЦБЛ проводит выборочный внешний контроль качества исследований, проводимых московскими бактериологическими лабораториями на основе дополнительного временного протокола.

15. **Обмен полицевыми данными**, осуществляемый в процессе исследования, проводится либо посредством внешних носителей, либо через защищенную электронную почту.

16. **Транспортировка** биологического материала, осуществляемого в рамках исследования между лабораториями, проводится в специально оборудованных контейнерах в сопровождении ответственного лица.

17. **Результаты** планируемого исследования будут использованы:

- для оценки путей распространения штаммов *M. tuberculosis* с устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам, как важного элемента описания эпидемической ситуации по туберкулезу в городе,
- для обеспечения рационального расходования дорогостоящих противотуберкулезных препаратов, предназначенных для лечения ТБ с МЛУ МБТ
- для повышения качества постоянно действующей системы мониторинга туберкулеза, включая мониторинг лекарственно-устойчивого туберкулеза.
- для выявления и оценки эпидемической опасности очагов туберкулёзной инфекции и путей её распространения, выявления потенциальных источников заражения туберкулезом с учетом высокой миграционной нагрузки, имеющейся в г. Москве, включая источники, находящиеся вне города.

Форма № 1. Пилотное исследование распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и известных генотипов *M. tuberculosis*

Ежемесячный список впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в _____ (месяц) 20 ____ г., округ _____

Инд №	ФИО	Дата рождения	Пол	Адрес	Категория (1 – пост. жит., 2 – лицо ВМЖ, 3 – приб. из РФ, 4 – приб из БЗ, 5 – приб из ДЗ)	Диагноз	Учреждение, где пациент наблюдается (филиал Центра)	Учреждение, где пациент проходит лечение (филиал/С П, ТКБ №3, ТБ 11, Клиника 2)	Дата приема первой дозы ПТП	Номер лаборатории, где проводится первичное культуральное исследование*	Номер лабораторного исследования / «нет данных»	Дата посева	Результат культурального исследования (1 – полож., 2 – отриц., 3 – контактная)	Дата получения результатов
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

*Номера лабораторий:

1 – лаборатория ЦБЛ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

2 – лаборатория

3 – лаборатория

...

Форма № 3

Пилотное исследование распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и известных генотипов *M. tuberculosis*

Карта

Впервые выявленного больного туберкулезом с бактериовыделением, подтверждённым культуральным методом. Пациент № _____

Заполняется в кабинете мониторинга

1. Фамилия, имя, отчество _____

2. Пол: муж – 1, жен – 2

3. Дата рождения: __ __ . __ __ . __ __ __ __ .

Возраст _____.

5. Адрес фактического проживания больного: населенный пункт _____
район /округ (для г. Москвы) _____ улица _____ дом _____
корпус __ кв. _____

6. Место рождения (страна/субъект РФ): _____

7. Сколько лет проживает в г. Москве: до 1 года - 1; от 1 года до 3 лет - 2; от 3 до 5 лет - 3; от 5 до 10 лет - 4; более 10 лет - 5.

8. Социально-профессиональная принадлежность: рабочий – 1, служащий – 2, учащийся – 3, инвалид – 4, дошкольник, посещающий ДДУ – 5, дошкольник неорганизованный – 6, пенсионер по возрасту – 7, неработающий трудоспособного возраста – 8, безработный – 9.

9. Категория населения: житель данной территории – 1, житель другой территории РФ – 2, иммигрант – 3, осужденный (УИН) – 4, подследственный (СИЗО) – 5, лицо БОМЖ – 6, другое ведомство (указать какое) – 7 _____, иностранный гражданин – 8, находится в учреждении соцзащиты – 9.

10. Дата взятия на учет в противотуберкулезном учреждении: __ __ . 20__.

11. Диагноз:

_____ код по МКБ-10 _____
(туберкулез легких – 1, туберкулез плевры, ВДП, трахеи и бронхов, ВГЛУ – 2, внелегочный туберкулез – 3)

12. Наличие распада: нет – 1, да – 2.

19. Подтверждение бактериовыделения: нет – 1, да – 2.

19.1. Метод подтверждения бактериовыделения: микроскопия по Циль-Нельсену – 1, люминесц. микроскопия – 2, посев – 3.

13. Сопутствующие заболевания: нет – 1, сахарный диабет – 2, ХНЗЛ – 3, гипертон. болезнь, ИБС – 4, язв. болезнь жел. и 12-перст. кишки – 5, психическое забол. – 6, онкологическое забол. – 7, В20.0 – 8

13.1. Состоит на учете в наркологическом диспансере: нет – 1, да – 2: хрон. алкогол., наркомания (подчеркнуть).

14. Дата подтверждения диагноза туберкулеза ЦВКК: __ __ . 20__.

15. Медицинская организация, где больной поставлен на учет или наблюдается _____

16. Медицинская организация, куда больной направлен на лечение _____

17. Дата госпитализации: __ __ . 20__.

18. Дата получения первой дозы противотуберкулезного препарата: __ __ . 20__.

1. Лабораторный регистрационный номер / номер (название) лаборатории /

2. Дата посева

3. Материал: 1- мокрота, 2 – мокрота ингал., 3- ПVB, 4 – плевр.жидкость, 5 - моча, 6 – биопсия, 7 - БАС/БАЛЖ, 8 – прочее

4. Метод исследования: 1 – посев на плотных средах, 2 – посев на жидких средах

5. Результаты исследования лекарственной чувствительности («+» устойчивый, «-» чувствительный)

Н	R	E	Z	S	K	Am	Cm	Mfx	Lfx	Cs	Pas	Pto	Ofx	Cfx		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Метод _жидкие пит среды _____, плотные пит. среды _____

5а. Результаты исследования лекарственной чувствительности в ЦБЛ («+» устойчивый, «-» чувствительный)

Н	R	E	Z	S	K	Am	Cm	Mfx	Lfx	Cs	Pas	Pto	Ofx	Cfx		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Метод _жидкие пит среды _____, плотные пит. среды _____

1. Метод молекулярно-генетических исследований : 1 – ТБ биочип, 2 – ТБ биочип 2, 3 –ТВ test.

2. Spoligotype: _____

3. TypeStr _____

4. Кодоны R:

511	513	515	516	526	531	533				wt

5. Кодоны H

katG315	katG335	ihnA_8	ihnA_15	ahpC_9	ahpC_10					wt

6. Кодоны E:

296	297	306	319	354	406	497				wt

7. Кодоны FQ:

A_70	A_88	A_90	A_91	A_94		B_485	B_500	B_509	B_538	B_540	wt

8. Кодоны AG:

rrs1401	rrs1484	eis10	eis12	eis14	Eis37						wt

ПОРЯДОК
заполнения временной учетной формы № 058/у-МЛУ
«Извещение о больном с впервые установленным бактериовыделением микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью»

Извещение о больном с установленным бактериовыделением микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (далее – извещение) составляется врачами учреждений здравоохранения в случае выявления множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (далее – МЛУ ТБ) или устойчивости к рифампицину (РУ ТБ), независимо от условий выявления: при дифференциально-диагностическом обследовании, обращении за лечением, профилактическом осмотре, обследовании в стационаре, при аутопсии и так далее.

Если бактериовыделением микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью уставлено одновременно с установлением наличия бактериовыделения, то извещение рассматривается, как приложение к оформляемому Экстренному извещению № 058/у («Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»), введенное приказом Минздрава СССР от 04-10-80 1030, ред. от 31-12-2002).

Извещение подается в отделение статистики организационного отдела (ОМО) Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦ БТ) с целью организации лечения по режиму IV и принятия необходимых противоэпидемических мер. После регистрации в ОМО дубликат формы передается в филиал для заполнения журнала №03-МЛУ.

При заполнении извещения указывается следующие сведения.

В пункте 1 - фамилия, имя, отчество больного печатными буквами.

В пункте 2 - отмечается пол больного знаком «√».

В пункте 3 - дата рождения цифрами, в одной клетке указывается одна цифра.

В пункте 4 - адрес фактического места проживания печатными буквами.

В пункте 5 - даты установления диагноза туберкулеза, если не известна точная дата, указать год заболевания активным туберкулезом.

В случае, если МЛУ ТБ выявлена у рецидива туберкулеза, то в данном пункте ставится дата установления рецидива по форме №089/у-туб.

В пункте 6 ставится дата лабораторного подтверждения множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, которая соответствует дате выдачи результата о наличии МЛУ/РУ ТБ из лаборатории, а если она недоступна, то дате получения результата о наличии МЛУ/РУ ТБ из лаборатории.

В пункте 7 ставится дата регистрации материала в лаборатории или дата посева материала, а в пункте 7.1 - метод исследования.

В пункте 8 указывается лабораторный регистрационный номер, записываемый в квадраты, и установленный в субъекте номер (или название) лаборатории, вводимый под чертой¹⁵.

Данные для пунктов 6-8 должны содержаться в направлении на проведение бактериологических исследований на туберкулез, которое является основным источником данных по этим пунктам.

В пункте 9 приводятся результаты проведенного исследования на лекарственную чувствительность, в результате которой была выявлена МЛУ ТБ. Под обозначением ПТП, к которым была выявлена устойчивость, ставится знак «+» (устойчивость выявлена); а к которым была подтверждена чувствительность – ставится знак «-» (устойчивость не выявлена). Если исследование на данный препарат не проводилось, ячейка остается пустой.

В пункте 10 знаком «√» (галочка) указывается группа больного, к которой принадлежал пациент на момент обнаружения множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

В пункте 11 указывается название медицинской организации, в которой состоит или поставлен на диспансерный учет больной с выявленной множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

¹⁵ Для города Москвы установлена следующая нумерация лабораторий:

1 – лаборатория ЦБЛ ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

2 – лаборатория филиала ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по ЮВАО

3 – лаборатория туберкулезной клинической больницы № 3

4 - лаборатория филиала ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по ЮЗАО

6 - лаборатория туберкулезной больницы № 6

7 – бактериологическая лаборатория клиники 2 ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

11 - лаборатория туберкулезной больницы № 11

13 - лаборатория филиала ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по СЗАО

18 - лаборатория филиала ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по СВАО

58 – лаборатория туберкулезного санатория № 58

Ц – лаборатория ЦНИИТ РАМН

Ф – лаборатория НИИФП 1 МГМУ им. И.М. Сеченова

В пункте 12 указывается медицинская организация, в которой проходит лечение больной с выявленной множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. При этом, в случае наличия сведений, приводятся дата начала текущего курса лечения и назначенный режим лечения.

В пункте 13 приводятся дополнительные сведения об используемых методах обнаружения МЛУ МБТ (например: с использованием жидких сред или биологических микрочипов), а также об обнаружении устойчивости при исследовании операционного материала и материала аутопсии.

В пункте 14 - ставится дата и час отсылки извещения.

Извещение подписывается лицом, заполнившим и направившим извещение, дается расшифровка его подписи.

Лицо, получившее извещение также ставит свою подпись в конце документа