Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза

© Всемирная организация здравоохранения, 2019

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае любого использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования: Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: http://apps.who.int/iris.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: http://apps.who.int/bookorders. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: http://www.who.int/about/licensing.

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы (например, таблицы, диаграммы или изображения), правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общая оговорка об отказе от ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения ВОЗ относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции отдельных изготовителей, патентованной или нет, не означает, что ВОЗ поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. ВОЗ ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Техническое редактирование и дизайн: Inis Communication

Отпечатано в Швейцарии

WHO/CDS/TB/2019.7

Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза

THE END TB STRATEGY

World Health Organization

СОДЕРЖАНИЕ

Аббревиатуры и акронимы 6

Основные определения 9

Краткий обзор 11

Рекомендации и замечания 16

Раздел 1. Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза 16

Раздел 2. Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ 26

Раздел 3. Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ 42

Раздел 4. Применение стандартного короткого режима лечения МЛУ-ТБ 47

Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии 55

Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на лечении противотуберкулезными препаратами второго ряда 60

Раздел 7. Хирургическое лечение пациентов с МЛУ-ТБ 62

Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ 64

Приоритетные направления исследований 78

Выражение признательности 82

Библиография 91

Приложение 1. Вопросы PICO 105

Приложение 2. Дозировки препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у взрослых и детей, в зависимости от веса 120

Приложения, доступные в интернете

Приложение 3. Повестки дня заседаний группы по разработке руководства

Приложение 4. Участники заседаний группы по разработке руководства

Приложение 5. Уведомления о конфликте интересов

Приложение 6. Основные методы

Приложение 7. Сводные таблицы фактических данных системы GRADE

Приложение 8. Таблицы для принятия решений на основе фактических данных системы GRADE

Приложение 9. Сборник неопубликованных данных, планов анализа и докладов о систематических обзорах, использованных при разработке рекомендаций

Примечание

Настоящее сводное руководство было пересмотрено в соответствии с процессами, осуществлявшимися группой по разработке руководств (ГРР) в период с 2011 по 2018 гг. в соответствии с требованиями ВОЗ (см. онлайн-приложения 3–5) *(1)*. Данный документ заменяет собой другие рекомендации ВОЗ, касающиеся лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), опубликованные в период с 2011 г. *(2–6)*, а также содержащиеся в других руководствах рекомендации по лечению лекарственно-устойчивого ТБ (ЛУ-ТБ); см. вставку 1. В настоящий документ включены вопросы в формате PICO (англ. population/intervention/comparison/outcome – группа населения/вмешательство/сравнение/результат), которые легли в основу рекомендаций и пересмотренных дозировок препаратов в режимах второго ряда, а также основные ссылки (см. приложения 1 и 2 и раздел «Библиография» соответственно). Более подробная информация о процессах и участниках ГРР, основные методы разработки рекомендаций, сводные таблицы фактических данных системы оценки обоснованности научных рекомендаций (системы GRADE) и механизм принятия решений по каждой рекомендации, а также неопубликованные данные, планы анализа и доклады о систематических обзорах доступны в сети интернет (см. онлайн-приложения 3–9). Данные рекомендации и другая практическая информация по их применению будут воспроизведены в предстоящем пересмотренном издании справочника ВОЗ по программному ведению ТБ *(7)*.

Аббревиатуры и акронимы[1]

аМБЛ	Активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств
ИДВП	Индивидуальные данные взрослого пациента
НР	Нежелательная реакция
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СОШ	Скорректированное отношение шансов
ПРР	Поправка на различия в рисках
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ATS	Американское общество специалистов в области торакальной медицины
CDC	Центры контроля и профилактики заболеваний (США)
ДИ	(95%-ный) доверительный интервал
ЦНС	Центральная нервная система
DALY	Год жизни с поправкой на инвалидность
УКИ	Уведомление о конфликте интересов ВОЗ
ЛНН	Лечение под непосредственным наблюдением (DOT)
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
ТЛЧ	Тестирование на лекарственную чувствительность
ГВР	Группа внешних рецензентов
КПФД	Комбинированный препарат с фиксированной дозой
GDF	Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами
ГРР	Группа по разработке рекомендаций
GRADE	Система оценки, разработки и изучения рекомендаций
GRADEPro	Онлайн-инструмент для создания материалов к руководствам (см. https://gradepro.org/)
КОРР	Комитет ВОЗ по обзору разработки руководств
ГПТБ	Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом
HALT	Исследование гепатита и латентной ТБ-инфекции
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
(H)REZ	(Изониазид)-рифампицин-этамбутол-пиразинамид
H_y -ТБ	Подтвержденный рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез
ИДП	Индивидуальные данные пациента
МА-ИДП	Метаанализ индивидуальных данных пациента
ИКР	Интерквартильный размах

[1] Сокращенные названия противотуберкулезных препаратов см. в отдельном списке на стр. 5.

НЛ	Намерение лечить
KNCV	Нидерландский королевский фонд борьбы с туберкулезом
LPA	Анализ олигонуклеотидными зондами (Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами)
ЛТИ	Латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МЛУ/РУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / устойчивостью к рифампицину
MTBDR*sl*	Анализ GenoType на устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам второго ряда
ОШ	Отношение шансов
PICO	Формат вопросов «Группа населения, вмешательство, сравнение и результат»
ФК/ФД	Фармакокинетика/фармакодинамика
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
РКИ	Рандомизированное контролируемое испытание
РУ-ТБ	Рифампицин-устойчивый ТБ
СНР	Серьезная нежелательная реакция
СЛ	Самолечение или лечение без наблюдения
СГОТ	Сывороточная глютаминовая оксалоацетиновая трансаминаза
СМС	Служба коротких сообщений (текстовое сообщение, передаваемое по мобильной связи)
ТБ	Туберкулез
UNION	Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких
ЮСАИД	Агентство США по международному развитию
US NIH (NIAID)	Национальный институт здравоохранения США (Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний)
ЛВН	Лечение под видеонаблюдением
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГПТБ ВОЗ	Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов

Am Амикацин
Amx-Clv Амоксициллин/клавуланат
Bdq Бедаквилин
Cfz Клофазимин
Cm Капреомицин
Cs Циклосерин
Dlm Деламанид
E Этамбутол
Eto Этионамид
Gfx Гатифлоксацин
Hh Изониазид в высокой дозе
Imp-Cln Имипенем-циластатин
Km Канамицин
Lfx Левофлоксацин
Lzd Линезолид
Mfx Моксифлоксацин
Mpm Меропенем
PAS Парааминосалициловая кислота
Pto Протионамид
R Рифампицин
S Стрептомицин

T Тиоацетазон

Trd Теризидон

Z Пиразинамид

Основные определения[2]

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) – это тестирование *in vitro* с использованием фенотипических методов для определения чувствительности к препарату или с использованием молекулярных методов для обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость к препарату *(7, 8)*.

Степень или тяжесть заболевания у пациентов старше 14 лет обычно определяется наличием полостей распада *или* двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки *либо* положительными результатами микроскопии (см. онлайн-приложение 9). У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада *или* двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки *либо* внелегочными формами заболевания, отличными от лимфаденопатии (поражение периферических узлов или изолированных тканей средостения без компрессии) (по материалам *(9)*). При определении тяжести заболевания у детей также может учитываться наличие выраженного истощения (определяемого по симптоматике или по результатам измерений) *или* выраженной иммуносупрессии *либо* положительных результатов бактериологических исследований на ТБ (мазок, Xpert® MTB/RIF, посев).

Интенсивная (или инъекционная) фаза лечения в значении, используемом в настоящем руководстве и обзорах доказательств, на которых основаны рекомендации, является начальной частью короткого или длительного режима лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). Во время этого этапа используются инъекционные препараты – амикацин, капреомицин, канамицин или стрептомицин. Режимы без инъекционных препаратов считаются не имеющими интенсивной фазы

Изониазид-устойчивый ТБ (H_y-ТБ) относится к штаммам *Mycobacterium tuberculosis*, у которых устойчивость к изониазиду и чувствительность к рифампицину была подтверждена *in vitro*.

Длительные режимы лечения МЛУ-ТБ – это режимы, применяемые для лечения МЛУ/РУ-ТБ. Их продолжительность составляет 18 месяцев или более. Эти режимы могут быть стандартными или индивидуальными. Как правило, они разрабатываются таким образом, чтобы включать в себя минимальное количество противотуберкулезных препаратов второго ряда, признанных эффективными по данным истории болезни пациента или в рамках моделей лекарственной устойчивости. Характеристики этих режимов и показания к их применению более подробно рассмотрены в разделах 2 и 3 настоящего руководства («Рекомендации и замечания»). Ранее для обозначения таких режимов использовался термин «традиционные», но он был выведен из обращения в 2016 г.

Новый случай определяется как вновь зарегистрированный эпизод ТБ у пациента, никогда ранее не получавшего противотуберкулезной терапии или принимавшего противотуберкулезные препараты менее 1 месяца.

Полирезистентность – это устойчивость к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, за исключением сочетания изониазида и рифампицина.

---

[2] Более подробную информацию о способах определения режимов, результатов лечения и других параметров для анализа 2018 г. см. также в онлайн-приложении 9.

Ранее лечившийся пациент – это пациент, в прошлом принимавший противотуберкулезные препараты на протяжении 1 месяца или дольше. В отношении ранее лечившихся пациентов мог применяться режим препаратов первого ряда для лекарственно-чувствительного ТБ или режим препаратов второго ряда для лекарственно-устойчивых форм (например, короткий режим лечения МЛУ-ТБ).

Штаммы рифампицин-устойчивого ТБ (РУ-ТБ) определяются как невосприимчивые к рифампицину по результатам ТЛЧ. Вследствие этого для борьбы с ними применяются режимы лечения МЛУ-ТБ. Штаммы рифампицин-устойчивого ТБ могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду (в таком случае речь идет о МЛУ-ТБ) либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда (полирезистентность) или второго ряда (например, [ШЛУ]-ТБ с широкой лекарственной устойчивостью). В настоящем руководстве и других документах случаи МЛУ-ТБ и РУ-ТБ часто объединены под названием МЛУ/РУ-ТБ.

Противотуберкулезный препарат (лекарственное средство) второго ряда – это вещество, зарезервированное для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Препараты первого ряда для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (этамбутол, изониазид и пиразинамид)также могут использоваться в режимах лечения МЛУ-ТБ (стрептомицин в настоящее время считается противотуберкулезным препаратом второго ряда и используется только в качестве замены амикацина, когда амикацин недоступен или присутствует подтвержденная устойчивость к нему).

Серьезные нежелательные реакции (СНР) для целей обзоров, проведенных при подготовке *Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (редакция 2018 г.)*, – это нежелательные реакции (НР), классифицированные как уровень 3 (тяжелые), уровень 4 (угрожающие жизни или ведущие к инвалидности) или уровень 5 (летальный исход, связанный с НР) *(10)* либо приведшие к полному прекращению приема препарата. В других случаях СНР часто определяются как НР, которые приводят к летальному исходу или ситуации угрозы для жизни, первичной или длительной госпитализации, стойкой или тяжелой инвалидности либо появлению врожденной аномалии *(11)*. Для устранения СНР может потребоваться прекращение приема препарата, который, возможно, привел к появлению данной СНР.

Короткий режим лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный курс лечения МЛУ/РУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев, состав и длительность которого во многом повторяют курс, по которому имеются подтвержденные данные для разных условий. Характеристики этого режима и показания к его применению более подробно рассмотрены в разделе 4 настоящего руководства («Рекомендации и замечания»).

Категории **результатов лечения**, используемые в настоящем руководстве, и термин **«рецидив»** применяются в соответствии с определениями, согласованными для использования в программах по борьбе с ТБ, если не указано иное *(12, 13)*.

Краткий обзор

Штаммы туберкулеза (ТБ), обладающие лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ), сложнее поддаются лечению, чем штаммы, чувствительные к лекарственным препаратам. Их появление ставит под угрозу общемировые успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В связи с этим существует острая потребность в подтвержденных фактами стратегических рекомендациях по лечению и уходу за пациентами с ЛУ-ТБ, основанных на самых последних и разносторонних имеющихся фактических данных. В этом отношении *Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза* соответствует мандату ВОЗ, предписывающему информировать медицинских работников в государствах-членах о способах достижения улучшений в сфере лечения и ухода за пациентами с ЛУ-ТБ.

В период с 2011 по 2018 гг. ВОЗ разработала и опубликовала основанные на фактических данных стратегические рекомендации по лечению и уходу за пациентами с ЛУ-ТБ. Данные стратегические рекомендации были включены в ряд документов ВОЗ и приложений к ним (см. перечень во вставке 1), в т. ч. *Руководство ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (редакция 2018 г.)*, которое было опубликовано ВОЗ в декабре 2018 г. Стратегические рекомендации для каждого из этих руководств были разработаны группами по разработке рекомендаций (ГРР) под эгидой ВОЗ с использованием методики GRADE (система оценки, разработки и изучения рекомендаций), позволяющей обобщить фактические данные и сформулировать стратегические рекомендации и сопутствующие замечания. ГРР состоят из междисциплинарных групп независимых экспертов, обладающих опытом в различных аспектах программного и клинического ведения ЛУ-ТБ, а также затронутых ТБ лиц. Методы, использовавшиеся для разработки рекомендаций, отвечают требованиям Комитета ВОЗ по обзору разработки руководств (КОРР), при этом КОРР осуществлял надзор за разработкой каждого из вышеупомянутых руководств.

Вставка 1. Руководства ВОЗ по лечению, вошедшие в состав
Сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update [Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Редакция 2011 г.] Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: промежуточное стратегическое руководство]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Применение деламанида в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: промежуточное стратегическое руководство]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).

Î The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance [Применение деламанида в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей и подростков: промежуточное стратегическое руководство]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).

Î WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update [Руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Редакция 2016 г.]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).

Î Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update [Руководство по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами. Редакция 2017 г.]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).

Î WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Руководство ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза. Дополнение к руководству ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).

Î WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Руководство ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину. Редакция 2018 г.]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).

Настоящее сводное руководство включает в себя полный набор рекомендаций ВОЗ по лечению и уходу за пациентами с ЛУ-ТБ. Эти рекомендации основаны на восьми перечисленных выше руководящих документах ВОЗ, на смену которым приходит настоящее руководство. Сводное руководство охватывает стратегические рекомендации в отношении режимов лечения изониазид-устойчивых форм ТБ (H_y-ТБ), ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), в том числе длительных и коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, культуральных исследований для мониторинга лечения, сроков проведения антиретровирусной терапии (АРТ) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хирургического лечения пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, и оптимальных моделей поддержки пациентов и ухода за ними.

Ниже приведен полный перечень из 29 стратегических рекомендаций, сгруппированных по восьми разделам. Новое руководство будет дополнено дальнейшими рекомендациями по его применению, которые войдут в пересмотренное издание практического справочника ВОЗ по программному ведению ТБ.

Текущие стратегические рекомендации по лечению пациентов с ЛУ-ТБ и уходу за ними

1. Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза (H_y-ТБ)

- Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев.
- Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты.

2. Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

- Что касается пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в такой режим все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после прекращения приема бедаквилина[3]. Если для лечения используются только один-два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С.
- Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет. Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет.
- Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет.
- Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
- Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ[4].
- Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет при условии подтверждения чувствительности к нему и принятия достаточных мер для контроля нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при соблюдении тех же условий.
- Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов.
- Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных

---

[3] Группа А = левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид; группа В = клофазимин, циклосерин/теризидон; группа С = этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, парааминосалициловая кислота (см. также таблицу 2.1).

[4] Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином (амоксициллин-клавулановая кислота). При включении в курс лечения клавулановая кислота не считается дополнительным действующим противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

препаратов.
- Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ[4].

3. Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

- Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предполагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
- Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предполагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
- Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием амикацина или стрептомицина, предполагается интенсивная фаза продолжительностью 6–7 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

4. Применение стандартного короткого режима лечения МЛУ-ТБ

- У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее на протяжении более 1 месяца не принимали препараты второго ряда, используемые в коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, или у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, вместо длительных режимов может использоваться короткий режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев.

5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии

- В отношении пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты. Желательно повторять посевы мокроты ежемесячно.

6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на лечении противотуберкулезными препаратами второго ряда

- Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и ЛУ-ТБ, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступать к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения.

7. Хирургическое лечение пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ

- У пациентов с РУ-ТБ или МЛУ-ТБ одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция).

8. Поддержка пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и уход за ними

- Пациентам, проходящим лечение от ТБ, необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование по вопросам, связанным с течением заболевания и необходимостью придерживаться лечения.
- Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения[5], а также выбор подходящего варианта

[5] Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, включают в себя меры социальной поддержки, в т. ч. материальную поддержку (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсацию транспортных расходов), психологическую поддержку, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровые медицинские коммуникации, такие как СМС или телефонные звонки), мониторинг приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

приема лечения[6].

- Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения (дополняющих и не исключающих друг друга):
  a) отслеживание хода лечения[7] и/или цифровой мониторинг приема препаратов[8];
  b) материальная поддержка[9] пациента;
  c) психологическая поддержка[10] пациента;
  d) обучение персонала[11].
- Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза, могут быть предложены следующие варианты лечения.
  a) Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) на дому или с привлечением общинных медицинских работников является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения.
  b) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или работниками здравоохранения, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения.
  c) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности надлежащей организации и осуществления такого лечения силами поставщиков медицинских услуг и пациентов.
- Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе (в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации).
- Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения.

---

6 Варианты лечения включают лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), лечение под эпизодическим контролем, лечение под видеонаблюдением (ЛВН) или лечение без наблюдения.

7 К способам отслеживания хода лечения относятся коммуникации с пациентом, в том числе на дому или посредством службы коротких сообщений (СМС) и телефонных (голосовых) звонков.

8 Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с препаратами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открытия контейнера с препаратами.

9 Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продуктовые корзины, пищевые добавки, продуктовые карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода, связанной с заболеванием.

10 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

11 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за соблюдением режима лечения, а также использованию таблиц или визуальных напоминаний, учебных и настольных пособий для принятия решений и напоминаний.

Рекомендации и замечания

Раздел 1. Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза

Рекомендации

1.1 Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

1.2 Не рекомендуется добавлять в схему лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к одному вопросу в формате PICO (группа населения/вмешательство/сравнение/результат) (см. приложение 1).

Вопрос PICO № 1 (H_y-ТБ, 2018 г.). Какой по составу и длительности режим лечения (по сравнению с терапией рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом на протяжении 6 и более месяцев) приводит к более высокой вероятности успеха при наименьшем возможном риске причинения вреда у пациентов с изониазид-устойчивым туберкулезом (кроме МЛУ-ТБ)?

Для лечения H_y-ТБ применяется лечение рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом с изониазидом или без него *(14–16)*. При анализе фактических данных для настоящего руководства было проведено сравнение между схемами лечения изониазидом, рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом (схема (H)REZ) различной продолжительности, т. е. между режимами продолжительностью 6 месяцев и более длительными. Кроме того, в ходе анализа фактических данных осуществлялась проверка возможности улучшить результаты лечения пациентов с H_y-ТБ, находящихся на схеме лечения (H)REZ переменной продолжительности, за счет добавления фторхинолона или стрептомицина.

Фактические данные, используемые для определения состава и продолжительности режимов, в основном представляют собой анализ индивидуальных данных пациентов (ИДП) по 33 базам данных, включающим в себя анализируемую группу из 5418 пациентов с ТБ (см. также раздел «Методы» в онлайн-приложении 6). Все данные, использованные для разработки настоящих рекомендаций, были получены на основе обсервационных исследований, проведенных в различных условиях (26% в Азии, 33% в Европе, 31% в Северной и Южной Америке и 6% в Африке)[12] *(17)*. Режимы лечения пациентов,

[12] Количество пациентов, приведенное в данном разделе, относится к размеру выборки каждого исследования. Однако впоследствии размер анализируемой выборки был скорректирован в зависимости от наличия ИДП для каждого анализируемого результата (излечение или смерть пациента).

проанализированные по ИДП, включали рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, изониазид и фторхинолоны. Таким образом, настоящие рекомендации относятся только к режимам, содержащим вышеперечисленные противотуберкулезные препараты.

Продолжительность режима (H)REZ. Сравнительный анализ режимов лечения (H)REZ продолжительностью 6 и свыше 6 месяцев показал, что 6-месячный режим (H)REZ характеризуется более высокой вероятностью успешного излечения по сравнению с режимом продолжительностью свыше 6 месяцев. Дальнейший анализ продемонстрировал, что статистически значимая разница между результатами лечения пациентов в режимах 6REZ и >6REZ отсутствует. Поскольку информация о прерывистой схеме приема препаратов в режимах (H)REZ продолжительностью 6 и свыше 6 месяцев представлена не была, выводов об использовании перемежающихся режимов в сравнении с ежедневным приемом сделать не удалось. Была проведена оценка эффекта различной продолжительности применения пиразинамида в режиме (H)REZ, что позволило изучить возможность минимизации периода приема этого препарата. Снижение продолжительности лечения пиразинамидом до менее чем 3 месяцев было связано с ухудшением результатов лечения даже при добавлении стрептомицина (скорректированное отношение шансов (СОШ) = 0,4; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 0,2–0,7). У 118 пациентов, находившихся на фторхинолонсодержащих режимах лечения и получавших пиразинамид в течение менее чем 4 месяцев, шансы на успех лечения были выше, чем у тех, кто находился на 6-месячном режиме (H)REZ, хотя разница в результатах не была статистически значимой.

Продолжительность применения левофлоксацина. В подгруппе из 241 пациента, находившегося на режиме (H)REZ с дополнительным приемом фторхинолона, медианная продолжительность приема фторхинолона составила 6,1 месяца (интерквартильный размах (ИКР) = 3,5; 8,4), а продолжительность режима REZ – 9,0 месяца (ИКР = 7; 11). Таким образом, представляется, что в обсервационных исследованиях, результаты которых были закреплены в ИДП, продолжительность лечения была указана на основе завершения 6-месячного режима с фторхинолоном.

Развитие лекарственной устойчивости. Анализ показал, что у пациентов, находившихся на 6-месячном режиме (H)REZ, амплификация устойчивости к рифампицину была ниже (0,6%), чем у пациентов, находившихся на режиме (H)REZ продолжительностью свыше 6 месяцев (4,3%). Это наблюдение может быть связано с эффектом отбора и распределения пациентов по конкретным режимам лечения. Например, среди пациентов, находившихся на длительном режиме ((H)REZ продолжительностью свыше 6 месяцев), было несколько больше пациентов с распространенным поражением (полости распада, двустороннее поражение легких или стабильно положительные результаты бактериоскопии мазка); однако в целом количество наблюдений для каждого сравнения было небольшим, а эффект не был статистически значимым (СОШ = 0,2; 95%-ный ДИ = 0,02–1,70).

Нежелательные реакции. Оценка данных о нежелательных реакциях (НР) не проводилась ввиду недостаточной стандартизации (различные форматы отчетности). Группа по разработке рекомендаций (ГРР) также приняла во внимание два отчета, содержавшие данные по пациентам из Соединенных Штатов, в которых подробная оценка НР показала вероятный риск чрезмерной гепатотоксичности комбинации препаратов, используемой в 6-месячном режиме (H)REZ *(18)*. Медикаментозная гепатотоксичность нередко свойственна противотуберкулезным препаратам. Она также отмечалась у пациентов, принимавших в течение 2 месяцев рифампицин и пиразинамид в рамках лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). У таких пациентов гораздо более часто наблюдались проявления гепатотоксичности по сравнению с пациентами, получавшими только профилактическую терапию изониазидом *(19)*. Различия между рисками возникновения гепатотоксичности для 6-месячного REZ и 6-месячного HREZ неизвестны.

Добавление фторхинолонов. У пациентов с H_y-ТБ добавление фторхинолонов к режиму (H)REZ способствовало повышению доли успешных результатов лечения по сравнению с

пациентами, находившимися на режиме (H)REZ без добавления фторхинолонов на протяжении 6 или более месяцев (СОШ = 2,8; 95%-ный ДИ = 1,1–7,3). При добавлении фторхинолонов снизилось количество летальных исходов среди пациентов, находившихся на режиме (H)REZ (СОШ = 0,4; 95%-ный ДИ = 0,2–1,1). Добавление фторхинолонов к 6-месячному или более длительному режиму (H)REZ также позволило снизить долю случаев возникновения дополнительной устойчивости с переходом в МЛУ-ТБ (СОШ = 0,10; 95%-ный ДИ = 0,01–1,2). Однако в абсолютных числах это снижение было незначительным: так, устойчивость к рифампицину возникла у 0,5% (1 из 221) пациентов, находившихся на 6-месячном или более длительном режиме (H)REZ с фторхинолонами, по сравнению с 3,8% (44 из 1160) пациентов, которые не получали фторхинолоны. Усилить наблюдаемый эффект могло остаточное искажение. Таким образом, релевантность фактических данных была снижена, поскольку невозможно определить, применялись ли фторхинолоны в начале лечения или только после получения результатов тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), которое проводится на второй месяц лечения или позднее.

Добавление стрептомицина. Анализ показал, что добавление стрептомицина (до 3 месяцев) к режиму (H)REZ при применении пиразинамида в течение менее чем 4 месяцев снизило вероятность успешного лечения (СОШ = 0,4; 95%-ный ДИ = 0,2–0,7). Возможно, этот эффект частично может быть вызван искажением. Добавление стрептомицина не привело к значительному снижению смертности (см. также онлайн-приложения 7 и 8). Данных о применении других инъекционных препаратов (канамицина, амикацина, капреомицина) для лечения H_y-ТБ не имеется.

Результаты лечения. При анализе общих результатов лечения для каждого из режимов, подвергавшихся оценке в рамках настоящего обзора, прочие ограничения, связанные с характеристиками пациентов в этих исследованиях, были заданы изначально и не подлежали контролю (а именно: отбор пациентов, их распределение по конкретным режимам лечения и связь этих режимов с тяжестью заболевания). Результаты лечения пациентов с полостями распада, стабильно положительными результатами микроскопии и противотуберкулезной терапией в анамнезе, находившихся на режиме (H)RE продолжительностью 6 месяцев или более с дополнительными 3 месяцами пиразинамида и 1–3 месяцами стрептомицина, были хуже (см. онлайн-приложение 7; (H_y-ТБ, 2018 г.)). Однако объем наблюдений оказался недостаточным для того, чтобы сделать окончательные выводы, основываясь на степени тяжести ТБ или влиянии коморбидных состояний на данный режим лечения. При составлении рекомендаций ГРР оценивала общее соотношение между положительными и отрицательными эффектами режима (H)REZ с левофлоксацином, а также ценности и предпочтения, уделяя особое внимание вопросам справедливости, приемлемости и осуществимости, а также клиническим результатам и потенциальным рискам повышения токсичности (более подробные сведения см. в онлайн-приложениях 7 и 8). ГРР пришла к выводу о том, что 6-месячный режим REZ с добавлением фторхинолонов связан с более высокими показателями успешного лечения (с добавлением изониазида или без него). Разница между 6-месячным и более длительным режимами (H)REZ была незначительной с небольшим перевесом (не имеющим статистической значимости) в пользу 6-месячного режима. ГРР признала невозможность проконтролировать все возможные искажения показателей при сравнении 6-месячного режима (H)REZ с более длительным. Хотя систематический сбор данных о тяжести заболевания для всех пациентов не проводился; например, возможна ситуация, в которой на длительном режиме (H)REZ находилось большее количество пациентов с тяжелой степенью заболевания, что привело к неблагоприятным результатам для этой группы пациентов (с учетом тяжести заболевания) и, таким образом, возможно, исказило соотношение в пользу 6-месячного режима.

ГРР признала небезопасные последствия режима (H)REZ с левофлоксацином, в частности в отношении гепатотоксичности, связанной с длительным использованием содержащих пиразинамид комбинированных режимов. При этом сокращение продолжительности лечения пиразинамидом до 3 месяцев и менее было связано с ухудшением результатов

лечения, по крайней мере в режимах лечения H_y-ТБ без фторхинолонов. Кроме того, применение стрептомицина в этих режимах не было связано с какими-либо существенными дополнительными преимуществами. Применение стрептомицина и других инъекционных препаратов также было связано с увеличением количества серьезных нежелательных реакций (СНР) *(20–22)*. Опираясь на эти данные, ГРР согласилась с тем, что существующие данные свидетельствуют в пользу применения режима (H)REZ с левофлоксацином без стрептомицина или любого другого инъекционного препарата для лечения H_y-ТБ, если отсутствуют весомые причины для обратного (например, некоторые формы полирезистентности).

ГРР также отметила вероятное положительное отношение пациентов к 6-месячному режиму лечения, высокую вероятность успешного результата без рецидивов и в особенности – внедрение режима без применения инъекционных препаратов. Члены ГРР согласились с тем, что использование 6-месячного режима (H)REZ может повысить справедливость в отношении здоровья, учитывая относительно низкую стоимость компонентов режима (по сравнению с рекомендованными режимами лечения МЛУ/РУ-ТБ), а также увеличение вероятности выздоровления у значительного числа пациентов. Кроме того, исключение стрептомицина и других инъекционных препаратов позволило снизить потенциальные барьеры, препятствующие применению режима.

Несмотря на то, что в ходе анализа не учитывались расходы на пациентов, ГРР согласилась с тем, что расширение диагностического потенциала для выявления устойчивости к изониазиду могло бы принести пользу. Согласно результатам модельного анализа, проведенного в рамках пересмотра *Руководства ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (2011 г.)*, ТЛЧ у всех пациентов до начала лечения с использованием экспресс-теста, определяющего устойчивость к изониазиду и рифампицину, является наилучшей стратегией предотвращения летального исхода и профилактики приобретенного МЛУ-ТБ *(23)*. Данное моделирование также показало, что экспресс-тестирование на устойчивость к изониазиду и рифампицину на момент постановки диагноза является наиболее экономически эффективной стратегией тестирования для любой группы пациентов или ситуации даже при очень низких уровнях устойчивости среди пациентов с туберкулезом (МЛУ-ТБ более чем в 1% случаев и устойчивость к изониазиду (кроме МЛУ-ТБ) более чем в 2% случаев).

В целом ГРР сочла, что применение 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином будет оправданным в большинстве случаев лечения ЛУ-ТБ. Кроме того, повысить приемлемость может применение режима, состоящего исключительно из пероральных препаратов. В целом, опираясь на существующие фактические данные, в ходе обсуждения баланса между пользой и вредом, а также ценностей и предпочтений пациентов и других конечных пользователей ГРР пришла к консенсусу в отношении положительного эффекта от режима лечения H_y-ТБ, если он будет применяться в соответствии с настоящими стратегическими рекомендациями. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств того, что добавление изониазида увеличило бы эффект этого режима, использование в режиме (H)REZ комбинированного 4-компонентного препарата с фиксированной дозой (КПФД) может оказаться более удобным для пациентов и служб здравоохранения, поскольку таким образом устраняется необходимость применения одиночных препаратов.

В соответствии с общей схемой ведения пациентов с диагнозом ЛУ-ТБ и ухода за ними тщательный отбор пациентов является основополагающим принципом. Перед началом режима (H)REZ с левофлоксацином важно исключить устойчивость к рифампицину с помощью рекомендованных ВОЗ генотипических или фенотипических методов *(24, 25)*. Кроме того, для предотвращения возникновения дополнительной лекарственной устойчивости до начала лечения желательно исключить устойчивость к фторхинолонам и, по возможности, к пиразинамиду (см. также блок «Практические аспекты» в данном разделе).

Эмпирическое лечение H_y-ТБ, как правило, не рекомендуется. В ситуациях с вескими основаниями для постановки диагноза H_y-ТБ (например, при тесных контактах с больными с

активной формой H_y-ТБ, но без лабораторного подтверждения H_y-ТБ), режим (H)REZ с левофлоксацином может быть назначен до лабораторного подтверждения лекарственной устойчивости, поскольку устойчивость к рифампицину уже надежно исключена. Если впоследствии результаты ТЛЧ укажут на чувствительность к изониазиду, прием левофлоксацина прекращается и пациент проходит курс лечения в режиме 2HREZ/4HR. Другим пациентам, у которых H_y-ТВ был обнаружен после начала режима 2HREZ/4HR, необходимо продолжить прием препаратов, входящих в режим (H)REZ (или повторно начать прием пиразинамида и этамбутола), а левофлоксацин следует добавить после исключения устойчивости к рифампицину.

Продолжительность режима (H)REZ с левофлоксацином обычно определяется необходимостью завершения режима, включающего левофлоксацин, который составляет 6 месяцев. Таким образом, в тех случаях, когда диагноз H_y-ТВ ставится уже после начала терапии препаратами первого ряда, к концу лечения пациент может получить более 6 месяцев терапии (H)REZ. В тех случаях, когда устойчивость к изониазиду подтверждается в конце режима 2HREZ/4HR (например, в поддерживающей фазе через 5 месяцев после начала режима), лечащий врач, исходя из оценки состояния пациента, должен принять решение о необходимости начала 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином на данном этапе.

Добавление левофлоксацина к режиму (H)REZ рекомендовано всем пациентам с H_y-ТБ, за исключением следующих случаев: i) в случаях, когда невозможно исключить устойчивость к рифампицину; ii) при известной или предполагаемой устойчивости к левофлоксацину; iii) при известной непереносимости фторхинолонов; iv) при известном или предполагаемом риске удлинения интервала QTc; и v) в период беременности или грудного вскармливания (не является абсолютным противопоказанием). При невозможности применения фторхинолонов пациент с H_y-ТБ все же может получать лечение в рамках 6-месячного режима (H)REZ.

При известной или предполагаемой дополнительной устойчивости (особенно к пиразинамиду) соответствующий режим лечения должен быть составлен индивидуально. Анализ данных для настоящего руководства не позволил составить отдельные основанные на фактических данных рекомендации для подобных случаев.

При наличии возможности тестирование на устойчивость к изониазиду должно также включать в себя информацию о конкретных мутациях, связанных с устойчивостью к изониазиду (*kat*G или *inh*A). Кроме того, полезным будет знать общую скорость ацетилирования среди населения[13] на страновом или региональном уровне, поскольку этот параметр может влиять на разработку режимов *(26)*.

Ведется разработка высокопроизводительных диагностических платформ (в качестве альтернативы анализу олигонуклеотидными зондами – LPA), которые могут одновременно выявлять ТБ и устойчивость к рифампицину и изониазиду. В настоящее время проводятся оценочные исследования данных методов диагностики.

Особенности применения в подгруппах

Дети. К детскому возрасту относились лишь 2% пациентов с H_y-ТБ, ИДП которых использовались в анализе, поэтому проведение отдельной оценки эффекта для пациентов-детей оказалось невозможным. Однако принимая во внимание, что компоненты режима на протяжении многих лет являлись стандартными детскими противотуберкулезными препаратами, причины, по которым данные результаты и рекомендации не могут быть экстраполированы на детей, отсутствуют.

Пациенты с распространенным поражением. Несмотря на то, что анализ ИДП не

[13] Снижение эффективности и токсичности изониазида связано с его повышенным метаболизмом (ацетилированием) у некоторых людей, что определяется мутациями в гене *N*-ацетилтрансферазы типа 2 (*NAT2*).

выявил фактов, касающихся сроков продления лечения, продление 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином до более чем 6 месяцев возможно на индивидуальной основе у пациентов с распространенным поражением, определяемым наличием полостей распада и стабильно положительным бактериологическим статусом мокроты по истечении 3 месяцев (определяется путем посева культуры или микроскопии) *(27)*. В некоторых случаях продление лечения может увеличить риск развития НР (см. также блок «Мониторинг и оценка» в данном разделе).

ВИЧ-положительные пациенты. Эффект длительного режима лечения ТБ у ВИЧ-положительных пациентов, получающих и не получающих антиретровирусную терапию (АРТ), изучался на примере группы пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ *(28)*. В этих случаях рецидивы происходили у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ и находившихся на 6-месячном режиме, в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентами, у которых срок лечения был продлен до 9 месяцев. У пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ на фоне АРТ не наблюдалось выраженного положительного эффекта от продления режимов, содержащих рифампицин, на период свыше 6 месяцев *(29)*. В данном анализе АРТ получало лишь ограниченное число пациентов; тем не менее в соответствии с руководством ВОЗ у больных ТБ с сочетанной ВИЧ-инфекцией первоочередной задачей является обеспечение начала АРТ в течение 8 недель после начала лечения ТБ (независимо от количества клеток CD4) *(30)*. Именно поэтому ВИЧ-положительным пациентам рекомендован 6-месячный режим (H)REZ с левофлоксацином.

Внелегочный туберкулез. Данные по пациентам с исключительно внелегочной формой H_y-ТБ были недоступны. Вероятно, предлагаемый состав режима будет эффективен и в отношении этих пациентов. Однако режим лечения пациентов с внелегочным ТБ необходимо разрабатывать в рамках постоянных консультаций с соответствующими специалистами, например инфекционистами и неврологами, поскольку требуется определить индивидуальные отклонения в продолжительности лечения и назначения поддерживающей терапии по мере необходимости.

Практические аспекты

Примеры ситуаций. Для выполнения данных рекомендаций необходимо назначать режим (H)REZ с левофлоксацином только тем пациентам, у которых подтверждена устойчивость к изониазиду и исключена устойчивость к рифампицину. Кроме того, перед началом лечения желательно провести тестирование на устойчивость к фторхинолонам и, по возможности, к пиразинамиду. Предполагается, что режим лечения H_y-ТБ будет применяться в следующих ситуациях.

H_y-ТБ подтвержден до начала лечения ТБ. Лечение в режиме (H)REZ с левофлоксацином начинается немедленно. Режим можно начинать применять в ситуациях с вескими основаниями для постановки диагноза (например, при тесных контактах с больными с подтвержденным H_y-ТБ), но еще не полученными результатами ТЛЧ. Если результаты ТЛЧ, проведенного в начале лечения, впоследствии укажут на чувствительность к изониазиду, прием левофлоксацина прекращается и пациент проходит курс лечения в режиме 2HREZ/4HR.

H_y-ТБ подтвержден после начала лечения в режиме 2HREZ/4HR. Подобные ситуации охватывают пациентов, у которых недиагностированная устойчивость к изониазиду присутствовала в начале лечения или развилась позднее, в ходе применения режима лечения препаратами первого ряда. В таких случаях необходимо провести (или повторить) быстрое молекулярное тестирование на устойчивость к рифампицину. Как только устойчивость к рифампицину будет исключена, необходимо назначить пациенту полный 6-месячный курс (H)REZ с левофлоксацином. Продолжительность режима обусловлена необходимостью приема левофлоксацина на протяжении 6 месяцев. Обычно это подразумевает, что прием сопутствующих препаратов первого ряда осуществляется дольше.

При выявлении устойчивости к рифампицину пациенту следует начать рекомендуемый режим лечения МЛУ-ТБ (см. следующие разделы настоящего руководства).

Диагностические возможности. Общей целью лечения ТБ является достижение излечения без рецидива у всех пациентов, прекращение передачи *M. tuberculosis* и предотвращение приобретения (или амплификации) дополнительной лекарственной устойчивости. H_y-ТБ более широко распространен во всем мире, чем МЛУ-ТБ. Все страны должны принять меры для проведения сплошного тестирования на устойчивость как к изониазиду, так и к рифампицину в начале лечения ТБ и обеспечить тщательный отбор пациентов, подлежащих лечению в режиме (H)REZ с левофлоксацином[14]. Минимальные диагностические возможности для надлежащего выполнения этих рекомендаций предусматривают проведение быстрого молекулярного тестирования на устойчивость к рифампицину до начала лечения H_y-ТБ, а также рекомендованных ВОЗ тестов на исключение устойчивости к фторхинолонам. Для управления процессом отбора пациентов, которые будут проходить лечение в режиме (H)REZ с левофлоксацином, желательно использовать быстрые молекулярные тексты, такие как Xpert MTB/RIF и LPA.

Эпиднадзор в отношении ЛУ-ТБ показывает что устойчивость к фторхинолонам среди пациентов с рифампицин-чувствительным ТБ в целом в мире встречается редко *(31)*. Однако национальные данные о распространенности устойчивости к фторхинолону, включая таргетированное или полногеномное секвенирование для выявления специфических мутаций, связанных с устойчивостью к фторхинолонам *(32)*, могут помочь в разработке стратегии тестирования в рамках выполнения рекомендаций по лечению H_y-ТБ в отдельных странах.

При известной или предполагаемой дополнительной устойчивости (т. е. к обоим препаратам фторхинолона и к пиразинамиду) может потребоваться составление индивидуального режима лечения с использованием других противотуберкулезных препаратов второго ряда. В рамках настоящего обзора отсутствовала возможность получения дополнительных фактических данных об эффективных схемах лечения у пациентов с полирезистентным ТБ.

Для обеспечения максимальной приверженности лечению и раннего выявления пациентов, не отвечающих на лечение (например, пациентов со стабильно положительными результатами бактериоскопии посева мокроты или мазка), необходима поддержка и тщательный мониторинг пациентов. В случае отсутствия ответа на лечение показано повторное ТЛЧ на рифампицин и фторхинолоны, желательно методами Xpert MTB/RIF или LPA. Задокументированное приобретение устойчивости к рифампицину или фторхинолону в процессе лечения H_y-ТБ должно стать для лечащего врача сигналом к пересмотру клинического и микробиологического статуса пациента в целом и соответствующему изменению режима.

Левофлоксацин предлагается в качестве препарата фторхинолона первого выбора для режима лечения H_y-ТБ по нескольким причинам. Во-первых, по сравнению с другими фторхинолонами этот препарат имеет наилучшие показатели безопасности и наиболее часто использовался в исследованиях, проанализированных при составлении настоящего руководства. Во-вторых, по сравнению с моксифлоксацином левофлоксацин имеет меньше известных лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Например, если у моксифлоксацина в сочетании с рифампицином отмечено значительное снижение экспозиции и пиковой концентрации в плазме крови *(33)*, то для левофлоксацина подобные сообщения отсутствуют, что объясняется способностью левофлоксацина ограниченно участвовать в метаболизме человека и выводиться с мочой в неизмененном виде *(34)*. Кроме того, хотя левофлоксацин может препятствовать клиренсу ламивудина, в отличие от

[14] Взаимосвязь между предыдущим лечением ТБ и H_y-ТБ является менее выраженной, чем в случае с МЛУ-ТБ. В связи с этим предыдущее лечение ТБ менее надежно в качестве косвенного указания на присутствие H_y-ТБ, что делает необходимой лабораторную диагностику.

моксифлоксацина у него нет противопоказаний к применению совместно с другими антиретровирусными препаратами *(35)*.

Добавление левофлоксацина к режиму (H)REZ рекомендовано пациентам с H_y-ТБ за исключением следующих случаев:

i. в тех случаях, когда не может быть исключена устойчивость к рифампицину (т. е. неизвестная чувствительность к рифампицину; неопределенные/ошибочные результаты тестирования Xpert MTB/RIF);

ii. известная или предполагаемая устойчивость к левофлоксацину;

iii. известная непереносимость фторхинолонов;

iv. известный или предполагаемый риск удлинения интервала QT[15];

v. по возможности во время беременности или грудного вскармливания (не является абсолютным противопоказанием).

В тех случаях, когда устойчивость к изониазиду подтверждается поздно (например, через 5 месяцев после начала режима 2HREZ/4HR), решение о необходимости начала 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином на данном этапе принимается исходя из оценки клинического состояния и микробиологического статуса пациента.

Если левофлоксацин не может быть использован из-за токсического эффекта или устойчивости к нему, в качестве альтернативы пациент может быть переведен на 6-месячный режим (H)REZ. На основании результатов анализа фактических данных, проведенного при подготовке настоящего руководства, не рекомендуется заменять левофлоксацин инъекционным препаратом. Анализ фактических данных не позволил получить информацию о влиянии других противотуберкулезных препаратов второго ряда на эффективность лечения.

Добавление изониазида. Убедительные доказательства благоприятного или неблагоприятного воздействия добавления изониазида на пациентов отсутствуют. Для удобства пациентов и простоты применения в лечении H_y-ТБ параллельно с левофлоксацином могут использоваться 4-компонентные КПФД HREZ[16].

Несмотря на то, что ввиду недостаточности данных в настоящем анализе не оценивалось применение высоких доз изониазида (10–15 мг/кг/сут у взрослых), ГРР рассмотрела эффект увеличения дозировки изониазида сверх присутствующей в КПФД для соответствующего веса в зависимости от типа выявленных молекулярных мутаций. Полученные *in vitro* данные позволяют предположить, что при обнаружении специфических мутаций *inh*A (и при отсутствии каких-либо мутаций *kat*G) увеличение дозы изониазида может быть эффективным; таким образом, можно рассмотреть вопрос о назначении дополнительных доз изониазида до 15 мг/кг в сутки. При наличии мутаций *kat*G, которые чаще всего обеспечивают более высокий уровень устойчивости, использование изониазида даже в более высокой дозе с меньшей вероятностью будет эффективным*(36)*[17].

Дозировка. Несмотря на то, что анализ ИДП не выявил фактов, касающихся частоты приема, следует избегать перерывов и дробления дозировок в 6-месячном режиме (H)REZ с левофлоксацином *(29, 37, 38)*. В отсутствие полной информации об оптимальных дозах

---

15 Интервал QTc с корректировкой по исходным параметрам. Сообщалось об удлинении интервала QT и единичных случаях двунаправленной желудочковой тахикардии. Не рекомендуется использовать у пациентов с известным удлинением интервала QT и гипокалиемией, а также совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

16 Следует отметить, что, хотя большинство стран в настоящее время закупают 4-компонентные КПФД через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами партнерства «Остановить ТБ», в условиях наличия лишь 3-компонентной комбинации КПФД (HRZ) этамбутол должен применяться отдельно.

17 Изолированная мутация *kat*G или *inh*A может соответствовать переменной величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Это означает, что мутации *inh*A не всегда свидетельствуют о низком уровне устойчивости к изониазиду или что мутации *kat*G не обязательно коррелируют с высоким уровнем устойчивости к изониазиду. Присутствие обеих мутаций обычно является показателем высокого уровня устойчивости *(36)*.

препарата рекомендуется схема дозирования левофлоксацина в соответствии с весом пациента[18].

Межлекарственные взаимодействия. Левофлоксацин может потенциально препятствовать клиренсу ламивудина (повышая тем самым уровень ламивудина), но не противопоказан при приеме других антиретровирусных препаратов и не требует каких-либо корректировок дозировки препаратов *(35)*. Одновременное применение левофлоксацина с пероральными двухвалентными катион-содержащими соединениями (например, антацидами) может ухудшать его усвоение, поэтому такого сочетания следует избегать *(7)*. Ограничение одновременного потребления молочных продуктов не требуется.

Продление лечения на период свыше 6 месяцев. Может быть рассмотрено для пациентов с обширными полостями распада или задержкой конверсии результата мазка/посева. В последнем случае следует исключить приобретение дополнительной устойчивости к рифампицину, а также, по возможности, к фторхинолонам и пиразинамиду. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга и последующего наблюдения.

Стоимость. Анализ экономической эффективности в рамках данного обзора не проводился. В таблице 1.1 приведена примерная стоимость полного курса препаратов, входящих в различные режимы для взрослых. Она рассчитана на основе стоимости препаратов, доступных для заказа через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (GDF) *(39)*. Даже частичное использование КПФД в составе режима позволяет снизить затраты. Стоимость препаратов, необходимых для 6-месячного режима HREZ с левофлоксацином, примерно в три раза выше, чем препаратов, входящих в режим 2HREZ/4HR с использованием КПФД для HREZ. Лечение H_y-ТБ в соответствии с настоящим руководством, как ожидается, не приведет к значительному росту операционных расходов.

Таблица 1.1. Примерная стоимость режимов, используемых для лечения H_y-ТБ, в сравнении с 6-месячным режимом лечения ТБ препаратами первого ряда (указана только стоимость препаратов)*

Режим	Примерная стоимость (только препараты, долл. США)*
2HREZ/4HR	31,9 (22,36)
6-месячный HREZ	104,4 (47,8)
6-месячный REZ–Lfx	122,26
6-месячный HREZ–Lfx	125,8 (68,7)
9-месячный HREZ–Lfx	186,8 (102,5)

HREZ: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид.

Lfx: левофлоксацин.

Примечание. * Источник данных: Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами *(39)*. Цены приведены по состоянию на 16 марта 2018 г. в расчете на взрослого человека весом 60 кг. Цифры в скобках относятся к стоимости режима, который частично или полностью применяется в форме КПФД.

[18] Исследования, включенные в настоящий анализ ИДП, включали в себя режимы, содержащие левофлоксацин (обычно в дозе 750–1000 мг/сут), моксифлоксацин (400 мг/сут) или гатифлоксацин (400 мг/сут), а также фторхинолоны первого поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин), которые в настоящее время уже не рекомендуются для лечения ЛУ-ТБ. Гатифлоксацин в настоящее время недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством, а ципрофлоксацин и офлоксацин более не рекомендуются для использования в терапии ЛУ-ТБ.

Соблюдение режима лечения. Несмотря на ограниченность данных об используемых стратегиях обеспечения приверженности лечению (т. е. лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) и самолечение (СЛ)) в анализе ИДП, представляется, что повышение доли успешных результатов лечения связанос усилением поддержки пациентов, включая поддержку в соблюдениирежима лечения (например, с помощью цифровых технологий или других средств, рекомендованных ВОЗ) *(29)*. В отличие от режимов лечения лекарственно-чувствительного ТБ и МЛУ-ТБ, рекомендуемый режим лечения H_y-ТБ не состоит из интенсивной и поддерживающей фаз, что облегчает его применение и мониторинг лечения.

Мониторинг и оценка

Пациенты, находящиеся на режиме (H)REZ с левофлоксацином, в ходе лечения должны проходить мониторинг в соответствии с графиком клинико-лабораторных исследований. Определения, используемые при классификации результатов лечения, совпадают с определениями для лекарственно-чувствительного ТБ *(12)*. Признаки отсутствия ответа на лечение или ухудшения состояния должны сопровождаться постановкой ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину, а также, по возможности, к фторхинолонам и пиразинамиду. Чтобы ограничить риск возникновения дополнительной устойчивости, следует избегать добавления противотуберкулезных препаратов по одному пациентам, у которых сохраняется положительный результат микроскопии мазка или посева после 2-го месяца лечения, которые не демонстрируют положительного клинического ответа или не имеют недавних результатов ТЛЧ.

Как и в случае с любым другим препаратом и режимом лечения ТБ, необходимы меры предосторожности, которые позволят быстро выявить и оперативно отреагировать на любую НР. За всеми пациентами, находящимися на этом режиме, необходим тщательный клинический контроль, в особенности анализ функций печени, учитывая гепатотоксический потенциал от продолжительного приема пиразинамида. При наличии возможности все пациенты каждый месяц должны сдавать анализы на уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ или СГОТ). При отсутствии ресурсов для мониторинга всех пациентов, находящихся на режиме лечения H_y-ТБ, настоятельно рекомендуется ежемесячный мониторинг пациентов из группы высокого риска, включая пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом или тяжелой степенью алкоголизма в анамнезе. Кроме того, в целях предотвращения и снижения потенциального токсического воздействия этамбутола на детей (например, возникновения ретробульбарного неврита) необходимо придерживаться корректных доз, рекомендованных для детей. Первые признаки токсического воздействия этамбутола на детей старшего возраста могут быть проверены с помощью теста на различение красного и зеленого цвета. При необходимости возможен ранний мониторинг на предмет ретробульбарного неврита *(40)*.

Раздел 2. Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

Рекомендации

2.1. Для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить все три препарата группы A и по крайней мере один препарат группы B, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после прекращения приема бедаквилина[19]. Если для лечения используются только один или два препарата группы A, то в режим необходимо включить оба препарата группы B. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп A и B, их необходимо дополнить препаратами группы C (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.2. Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.3. Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.4. Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте). Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.5. Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.6. Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.7. Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.8. Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет (условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.9. Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.10. Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте)[20].

2.11. Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по контролю нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при тех же условиях (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

---

[19] Группа A = левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид; группа B = клофазимин, циклосерин/теризидон; группа C = этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, парааминосалициловая кислота (*см.* также таблицу 2.1).

2.12. Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (условная рекомендация против применения, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.13. Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (условная рекомендация против применения, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

2.14. Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (настоятельная рекомендация против применения, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте)[20].

Обоснование и фактические данные

Данный раздел относится к более длительным режимам лечения МЛУ-ТБ, чем 9- или 12-месяцев (короткий режим лечения МЛУ-ТБ, описанный в разделе 4). Рекомендации, приведенные в настоящем разделе, относятся к двум вопросам в формате PICO (см. приложение 1):

Вопрос PICO № 2 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). Какие отдельные препараты с большей вероятностью улучшат результаты у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при использовании в составе длительного режима, соответствующего указаниям ВОЗ[21]?

Вопрос PICO № 3 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя менее или более пяти эффективных препаратов в интенсивной фазе?

Рекомендации по разработке длительных режимов лечения МЛУ-ТБ издавались ВОЗ на протяжении ряда лет и применялись во многих странах мира *(2, 6, 41)*. Рекомендации, приведенные в настоящем разделе, охватывают все формы МЛУ/РУ-ТБ и включают лечение пациентов с чувствительными к изониазиду штаммами ТБ, с дополнительной устойчивостью к изониазиду (т. е. с МЛУ-ТБ) или с устойчивостью к другим препаратам первого ряда (полирезистентностью) или второго ряда (например, с ШЛУ-ТБ). ВОЗ рекомендует применять режим лечения МЛУ-ТБ у всех пациентов с ТБ (детей и взрослых), у которых будет диагностирован штамм рифампицин-устойчивого ТБ *(6)*. В условной рекомендации по составлению длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, приведенной в предыдущем руководстве от 2016 г., предлагалось включать в интенсивную фазу не менее пяти эффективных препаратов, включая пиразинамид и четыре противотуберкулезных препарата второго ряда (см. таблицу 2.1) *(6)*. Для дальнейшего усиления эффективности режима могло быть рассмотрено добавление к нему высоких доз изониазида и/или этамбутола. При составлении текущего пересмотра было сочтено своевременным пересмотреть состав режима, учитывая доступность и расширение использования в последние годы новых препаратов бедаквилина и деламанида, значительное снижение цен на моксифлоксацин и линезолид, повысившее их доступность, а также изменения рекомендуемого состава и продолжительности длительных режимов по сравнению с предыдущими годами.

Вероятность успеха длительных режимов лечения пациентов с МЛУ-ТБ зависит от факторов

---

[20] Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным действующим противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

[21] Принимая во внимание, что прямое сравнение препаратов для лечения МЛУ-ТБ в различных дозировках проводилось в крайне малом количестве испытаний или иных исследований, маловероятно, что указания по коррекции дозировок будут зависеть от результатов систематического анализа.

на уровне пациента/штамма (включая тяжесть заболевания, модели устойчивости и сопутствующие патологии), а также от доступности медицинской помощи (например, режимов с достаточным количеством эффективных препаратов, лекарственных препаратов высокого качества, мер борьбы с НР и других видов поддержки пациентов). Известно, что длительные режимы лечения МЛУ-ТБ с достаточным количеством эффективных препаратов повышают вероятность выздоровления и снижают риск летального исхода у взрослых и детей *(42–45)*. Состав длительных режимов определяется выбором препаратов, признанных эффективными для конкретного пациента, а также необходимостью комбинирования достаточного количества препаратов, позволяющего максимально увеличить вероятность безрецидивного излечения без повышения токсичности. Режимы могут иметь стандартизированный (фиксированный) состав или быть индивидуально адаптированными к потребностям пациента. Продолжительность длительных режимов обычно составляет 20 месяцев и более; рекомендации в этом отношении обсуждаются в разделе 3.

Перед началом дискуссии в ГРР ВОЗ обратилась с публичным призывом предоставить данные об отдельных пациентах с МЛУ/РУ-ТБ, а также о результатах их лечения *(46)*. Метаанализ индивидуальных данных пациентов (МА-ИДП) – взрослых и детей, находившихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, – позволяет изучить полезную информацию о корреляции результатов лечения в том числе с составом режима *(42–44)*. Фактологическая база эффективности многих препаратов, используемых в схемах лечения МЛУ-ТБ, в значительной степени основывается на обсервационных исследованиях, причем лишь немногие из них проводились в рандомизированных контролируемых условиях. В результате общая достоверность таких фактов часто оценивается как низкая или очень низкая. Ниже приведены источники данных, использовавшиеся ГРР для подготовки ответов на два вопроса в формате PICO в данном разделе (дополнительную информацию об используемых методах и планах анализа см. в онлайн-приложениях 6 и 9).

Вопрос PICO № 2 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (выбор индивидуальных препаратов). Прежде всего для анализа успеха лечения, неэффективного лечения, рецидивов и летальных исходов при применении отдельных препаратов в длительных режимах был использован основной МА-ИДП за 2018 г., включающий 13 104 случая на основе 53 исследований, проведенных в 40 странах. ИДП за 2018 г. содержит новые массивы данных по нескольким странам за последние годы, в том числе большой массив данных по ЮАР, показывающий, что многие пациенты в этой стране находились на режимах лечения, содержащих бедаквилин. Во-вторых, для анализа НР, приведших к полному прекращению приема отдельных препаратов в длительных режимах, было использовано подмножество ИДП, содержащее 5450 записей на основе 17 исследований и дополненное информацией из 10 других исследований, в которых сообщалось только о НР для бедаквилина (*N*=130), линезолида (*N*=508) или карбапенемов (*N*=139).

Кроме того, отдельно от этих данных ГРР провела оценку неопубликованных результатов фазы III клинического испытания № 213 по деламаниду *(47)*, а также данных о безопасности и фармакологическом воздействии из неопубликованных педиатрических исследований по бедаквилину (фаза II испытания TMC207-C211 и фазы I/II испытания IMPAACT P1108) и деламаниду (фаза I испытания 242-12-245, фаза I испытания 242-12-232, фаза II испытания 242-07-204, фаза II испытания 242-12-233) (см. онлайн-приложение 9). Помимо этого, был проведен поиск опубликованных материалов по исследованиям, в которых сообщалось о результатах лечения пациентов препаратами, отличными от включенных в руководство 2016 г. (например, перхлозоном, гамма-интерфероном и сутезолидом).

Вопрос PICO № 3 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (вероятное количество эффективных препаратов). Для анализа успеха лечения, неэффективного лечения, рецидивов и летальных исходов с точки зрения оптимального количества препаратов в составе длительных режимов были получены данные из подмножества, содержащего информацию о 8957 пациентах на основе 47 исследований. Эти исследования были включены в ИДП, использовавшиеся для ответа на

вопрос № 2 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) выше. По 3570 пациентам из 16 исследований имелась информация о датах начала и окончания приема отдельных препаратов, в отношении которых проводилось ТЛЧ, а по 5387 пациентам из 31 исследования имелась информация об индивидуальных препаратах, использованных в интенсивной и поддерживающей фазах лечения, а также результаты ТЛЧ. Поскольку данный вопрос был в основном посвящен количеству препаратов в интенсивной фазе, из анализа были исключены пациенты (*N*=476), которые не получали инъекционный препарат или у которых не была определена начальная интенсивная фаза лечения. Также из анализа были исключены пациенты (*N*=346), которые были признаны «излечившимися» или «завершившими лечение», но при этом проходили лечение менее 18 месяцев (минимальная продолжительность для длительных режимов, рекомендованная ВОЗ ранее). Для вопроса № 3 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) в тех случаях, когда результаты ТЛЧ были доступны, препарат считался эффективным, если результаты показывали чувствительность к нему, и неэффективным – если они показывали устойчивость. При отсутствии результатов ТЛЧ ситуация могла развиваться двумя способами: i) если процент устойчивости к данному препарату составлял <10% в конкретной популяции (если исследование проводилось в рамках одной страны, то за популяцию принималось население этой страны или ме́ста проведения исследования, а в случае недоступности локальных данных – обобщенная популяция пациентов по всем местам проведения исследования), то препарат признавался эффективным. Подобная методика относилась к следующим препаратам: циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин, бедаквилин, карбапенемы и деламанид; ii) если процент устойчивости к данному препарату составлял ≥10% в конкретной популяции (если исследование проводилось в рамках одной страны, то за популяцию принималось население этой страны или ме́ста проведения исследования, а в случае недоступности локальных данных – обобщенная популяция пациентов по всем местам проведения исследования), то при отсутствии результатов ТЛЧ для определения эффективности использовались условно исчисленные результаты ТЛЧ. Если условно исчисленный результат ТЛЧ показывал чувствительность, то препарат считался эффективным; если он показывал устойчивость – неэффективным. Подобная методика относилась к следующим препаратам: пиразинамид, этамбутол, инъекционные препараты второго ряда, фторхинолоны, парааминосалициловая кислота, этионамид или протионамид. В расчет количества препаратов с возможной эффективностью (независимо от любых доступных результатов ТЛЧ), не были включены следующие лекарственные средства: изониазид (включая изониазид в высокой дозе), рифампицин, рифабутин, тиоацетазон, амоксициллин-клавуланат или макролидные антибиотики.

При анализе фактических данных и составлении рекомендаций ГРР учитывала необходимость включения в руководство важных подгрупп, недостаточно полно представленных в МА-ИДП за 2018 г., в особенности детей. В случае недоступности данных о детях экстраполировались данные взрослых пациентов. Наиболее качественные из имеющихся данных были использованы для разработки рекомендаций в отношении режима, имеющего высокие показатели безрецидивного выздоровления и снижающего вероятность летального исхода и приобретения дополнительной устойчивости при минимальном вредном воздействии. ГРР было известно о МА-ИДП с 975 клинически диагностированными или бактериологически подтвержденными случаями легочного или внелегочного МЛУ-ТБ у детей, которые были использованы для рекомендаций по лечению 2016 г. *(44)*. Из этого анализа были исключены дети с ШЛУ-ТБ (*n*=36), поскольку режимы их лечения оказалось невозможно сравнить с режимами лечения других пациентов с МЛУ-ТБ, а количество этих случаев было слишком низким для отдельного анализа. При формировании этого массива данных в него не были включены рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) (или об их проведении не было известно), а общая достоверность оценок эффективности, основанных на этих данных, была сочтена весьма низкой.

Замечания

Отвечая на вопрос № 2 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.), ГРР оценивала

индивидуальное влияние препаратов, используемых в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, на результаты лечения пациентов. Для этого ГРР пользовалась в первую очередь оценкой эффективности из МА-ИДП за 2018 г. и данными клинического испытания № 213 (деламанид) (см. соответствующие сводки данных по каждому препарату и механизмы принятия решений на основании фактических данных по методике GRADE (система оценки, разработки и изучения рекомендаций) в онлайн-приложениях 7 и 8). После тщательной оценки соотношения пользы и вреда для каждого препарата были вынесены рекомендации, разделенные на три группы (см. таблицы 2.1–2.3).

- **Группа A:** фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний.
- **Группа B:** клофазимин и циклосерин или теризидон условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора.
- **Группа C:** в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп A и B. Препараты в группе C отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда.

К другим лекарственным средствам, не включенным в группы A–C, относятся:

- канамицин и капреомицин, которые приводили к худшим результатам и поэтому более не рекомендуются для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ;
- гатифлоксацин и изониазид в высокой дозе, которые применялись у очень небольшого количества пациентов, и тиоацетазон, который не применялся вообще. Гатифлоксацин в настоящее время недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством после того, как подозрения на дисгликемию привели к его отзыву с рынка. Тиоацетазон с малой вероятностью будет использоваться в современных длительных режимах; в настоящее время он недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством. Изониазид в высокой дозе может использоваться для лечения пациентов с подтвержденной чувствительностью к изониазиду (см. подзаголовок «Особенности применения в подгруппах» в этой главе ниже);
- клавулановую кислоту необходимо включать в режим лечения МЛУ/РУ-ТБ только в качестве дополнения к карбапенемам (имипенем-циластатину и меропенему). При назначении в этом режиме ее необходимо принимать с каждой дозой карбапенема и не следует рассматривать как отдельный эффективный противотуберкулезный препарат.

Вынесение рекомендаций в отношении перхлозона, гамма-интерферона или сутезолида оказалось невозможным ввиду отсутствия в соответствующих исследованиях данных об итоговых результатах лечения пациентов.

В отношении применения бедаквилина у пациентов младше 18 лет, исходя из возможности экстраполирования профиля «воздействие – реакция» (эффективность) со взрослых на детей, ГРР пришла к выводу о том, что дозы, оценка воздействия которых на детей и подростков проводилась в двух исследованиях (фаза II исследования TMC207-C211 и фазы I/II исследования IMPAACT P1108; см. онлайн-приложение 9), очевидно не сопровождаются воздействиями, которые повысили бы риск неудачного исхода лечения у пациентов в возрасте 6–17 лет. Согласно имеющимся данным, риски для детей в возрасте до 6 лет, участвовавших в испытаниях (все они имели ВИЧ-отрицательный статус и подвергались ограниченному воздействию других препаратов, удлиняющих QT-интервал), не превышали таковые для взрослых. Вариабельность ограниченного размера выборки не позволила прокомментировать профиль «воздействие – реакция» (безопасность). ГРР также пришла к выводу о том, что аспекты соотношения риска и пользы при применении бедаквилина у пациентов в возрасте 6–17 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов, но подчеркнула, что до рассмотрения вопроса о переводе этой рекомендации в категорию настоятельных

необходимо получить новые данные.

В отношении применения деламанида у детей в возрасте до 6 лет ГРР пришла к выводу о том, что на основе результатов взрослых пациентов, проанализированных фармакологических данных и данных о безопасности экстраполяция показателей эффективности и безопасности должна ограничиваться детьми в возрасте 3–5 лет, но не младше 3 лет (см. онлайн-приложение 9). Профили воздействия у детей в возрасте 3–5 лет были сопоставимы с профилями взрослых пациентов и не превышали таковые у детей в возрасте от 6 лет, для которых предыдущие ГРР, учрежденные ВОЗ, ранее рекомендовали применение деламанида *(4, 5)*. На основании лабораторных и кардиологических данных у детей в возрасте 3–5 лет не наблюдалось никаких настораживающих признаков, отличных от тех, о которых сообщалось у взрослых. Тем не менее ГРР выразила обеспокоенность по поводу возможности назначения правильной дозы детям в возрасте 3–5 лет с учетом того, что применявшаяся в ходе испытания специальная дозировка (25 мг) не будет выпускаться в обозримом будущем. Доступной будет только таблетированная форма для взрослых (50 мг), которая не является биоэквивалентной, при этом изменить ее состав без ущерба для эффективности будет проблематично.

Таблица 2.1. Распределение по группам препаратов, рекомендуемых для применения в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ[1]

Группы и этапы	Препарат	
Группа A: **включить все три препарата**	левофлоксацин *ИЛИ* моксифлоксацин	Lfx Mfx
	бедаквилин[2,3]	Bdq
	линезолид[4]	Lzd
Группа B: **добавить один или оба препарата**	клофазимин	Cfz
	циклосерин *ИЛИ* теризидон	Cs Trd
Группа C: **добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп A и B**	этамбутол	E
	деламанид[3,5]	Dlm
	пиразинамид[6]	Z
	имипенем-циластатин *ИЛИ* меропенем[7]	Ipm–Cln Mpm
	амикацин (*ИЛИ* стрептомицин)[8]	Am (S)
	этионамид *ИЛИ* протионамид[9]	Eto Pto
	парааминосалициловая кислота[9]	PAS

1. Данная таблица предназначена для использования при разработке индивидуальных длительных режимов лечения МЛУ-ТБ (состав рекомендованного короткого режима лечения МЛУ-ТБ в основном стандартизирован; см. раздел 4). Препараты в группе C отсортированы по убыванию стандартной предпочтительности для применения с учетом прочих аспектов. В МА-ИДП за 2018 г., посвященном длительным режимам, отсутствовали пациенты, принимавшие тиоацетазон, а также число пациентов, принимавших гатифлоксацин и

изониазид в высоой дозе, было слишком мало для проведения полноценного анализа. Вынесение рекомендаций в отношении перхлозона, гамма-интерферона или сутезолида оказалось невозможным ввиду отсутствия в соответствующих исследованиях данных об итоговых результатах лечения пациентов (см. онлайн-приложение 9).

2. Данных о безопасности и эффективности использования бедаквилина на протяжении более 6 месяцев и у пациентов в возрасте до 6 лет оказалось недостаточно для анализа. Применение бедаквилина подобным образом должно соответствовать передовой практике применения препаратов по незарегистрированным показаниям («вне-инструкции») *(48)*.
3. Данных об одновременном применении бедаквилина и деламанида оказалось недостаточно для анализа.
4. Было обнаружено, что применение линезолида на протяжении не менее 6 месяцев повышает эффективность лечения, хотя использование этого препарата может быть ограниченным вследствие его токсичности. Анализ показал, что использование линезолида в течение всего срока лечения позволит оптимизировать его эффект (около 70% пациентов, по которым имелись данные, получали линезолид на протяжении более 6 месяцев, а 30% – на протяжении 18 месяцев или всего курса лечения). Из субанализа ИДП оказалось невозможным вывести какие-либо прогностические признаки для пациентов, связанные с ранним прекращением приема линезолида.
5. Данных о безопасности и эффективности использования деламанида на протяжении более 6 месяцев и у пациентов в возрасте до 3 лет оказалось недостаточно для анализа. Применение деламанида подобным образом должно соответствовать передовой практике применения препаратов по незарегистрированным показаниям («вне-инструкции») *(48)*.
6. Пиразинамид рассматривается как эффективный препарат только в том случае, когда чувствительность к нему подтверждена результатами ТЛЧ.
7. Каждую дозу имипенем-циластатина и меропенема применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.
8. Амикацин и стрептомицин следует рассматривать только в том случае, если чувствительность к ним подтверждена результатами ТЛЧ и существует возможность обеспечить высококачественный аудиометрический контроль потери слуха. Стрептомицин следует рассматривать только в случае невозможности использования амикацина (препарат недоступен или задокументирована устойчивость к нему) и если результаты ТЛЧ подтверждают чувствительность к нему (устойчивость к стрептомицину не обнаруживается с помощью молекулярных LPA второго ряда, поэтому требуется фенотипическое ТЛЧ). Канамицин и капреомицин больше не рекомендуются для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ.
9. Эти препараты продемонстрировали эффективность только в режимах без применения бедаквилина, линезолида, клофазимина или деламанида и поэтому могут быть предложены только при невозможности составления режима из других препаратов.

Таблица 2.2. Относительный риск i) неэффективного лечения или рецидива и ii) летального исхода (в противоположность успешному лечению). МА-ИДП за 2018 г. по длительным режимам лечения МЛУ-ТБ и клиническое исследование № 213 по деламаниду (популяция с назначенным лечением)[22]

Препарат		Неэффективное лечение или рецидив в сравнении с успешным лечением		Летальный исход в сравнении с успешным лечением	
		Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-й доверительный интервал)	Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-й доверительный интервал)
A	Левофлоксацин *ИЛИ* Моксифлоксацин	3 143	0,3 (0,1–0,5)	3 551	0,2 (0,1–0,3)
	Бедаквилин	1 391	0,3 (0,2–0,4)	1 480	0,2 (0,2–0,3)
	Линезолид	1 216	0,3 (0,2–0,5)	1 286	0,3 (0,2–0,3)
B	Клофазимин	991	0,3 (0,2–0,5)	1 096	0,4 (0,3–0,6)
	Циклосерин *ИЛИ* Теризидон	5 483	0,6 (0,4–0,9)	6 160	0,6 (0,5–0,8)
C	Этамбутол	1 163	0,4 (0,1–1,0)	1 245	0,5 (0,1–1,7)
	Деламанид	289	1,1 (0,4–2,8)*	290	1,2 (0,5–3,0)
	Пиразинамид	1 248	2,7 (0,7–10,9)	1 272	1,2 (0,1–15,7)
	Имипенем-циластатин ИЛИ меропенем	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	Амикацин	635	0,3 (0,1–0,8)	727	0,7 (0,4–1,2)
	Стрептомицин	226	0,5 (0,1–2,1)	238	0,1 (0,0–0,4)
	Этионамид *ИЛИ* протионамид	2 582	1,6 (0,5–5,5)	2 750	2,0 (0,8–5,3)
	Парааминосалициловая кислота	1 564	3,1 (1,1–8,9)	1 609	1,0 (0,6–1,6)
Другие препараты	Канамицин	2 946	1,9 (1,0–3,4)	3 269	1,1 (0,5–2,1)
	Капреомицин	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Амоксициллин/клавуланат	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

Примечание. Отмеченные (*) значения представляют собой нескорректированные коэффициенты риска, определенные авторами исследования № 213 по состоянию на 24-й месяц лечения.

[22] Более подробную информацию о методах расчета оценок и дополнительных факторах, учитывавшихся ГРР при переклассификации препаратов для использования в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, показанных в таблице 2.1, см. также в тексте руководства, таблице 2.3 и онлайн-приложениях 7–9.

В отношении вопроса № 3 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) анализ показал, что в современных длительных режимах лечения МЛУ-ТБ риск неэффективного лечения, рецидива и летального исхода сопоставим в тех случаях, когда лечение начинается с четырех, пяти или шести препаратов с вероятной эффективностью. Анализ также показал, что у пациентов, которые принимали в поддерживающей фазе три препарата (ожидаемая ситуация при четырех препаратах в начале лечения и отмене инъекционного препарата в конце интенсивной фазы), результаты оказались не хуже, чем у принимавших в поддерживающей фазе четыре препарата.

Учитывая, что вероятность возникновения нежелательных реакций и межлекарственных взаимодействий, а также суточное количество принимаемых единиц дозирования увеличиваются пропорционально количеству препаратов в режиме, желательно назначать пациентам минимальное количество препаратов, необходимых для получения сопоставимых уровней безрецидивного излечения. Принимая решение о минимальном рекомендованном количестве препаратов, ГРР также рассматривала анализы, в которых частью режима являлись инъекционные препараты, при этом полностью отдавая себе отчет в том, что в будущем присутствие инъекционных препаратов в длительных режимах, по-видимому, продолжит сокращаться. Кроме того, важно было предусмотреть ситуации, в которых после первых месяцев лечения происходит отмена более чем одного препарата – либо по показаниям к применению (бедаквилин и деламанид обычно отменяют по истечении 6 месяцев), либо из-за проблем с переносимостью (в особенной степени это относится к линезолиду; см. таблицу 2.3). Это означает, что в своей основной части режим будет содержать на два важнейших препарата меньше, чем в начале лечения. Тем не менее в ИДП за 2018 г. были включены данные по 300 пациентам, получавшим линезолид по крайней мере в течение 1 месяца в основном в дозировке 600 мг/день, с информацией о продолжительности приема. Около 30% от этого количества получали линезолид лишь на протяжении 1–6 месяцев, но более 30% – на протяжении более 18 месяцев, и у последней группы отмечались самые низкие показатели неэффективного лечения, потери для последующего наблюдения и летальных исходов. Отразив на диаграмме продолжительность приема линезолида и показатели неэффективного лечения, можно сделать вывод о том, что оптимальная продолжительность применения этого препарата составляет около 20 месяцев, что соответствует обычной общей продолжительности длительного режима лечения МЛУ-ТБ (хотя подобный анализ не учитывает смещение по выживаемости, означающее, что завершившие полный курс лечения пациенты с большей вероятностью продемонстрируют успешный результат, учитывая, что летальные исходы и потеря для последующего наблюдения происходят раньше). ГРР не удалось четко проследить соответствия между типами НР и продолжительностью приема, несмотря на сообщения о нескольких случаях оптической нейропатии, которая, как известно, связана с длительным использованием линезолида *(49)*. В то же время сообщения о гематологической токсичности не зависели от продолжительности применения препарата.

Таблица 2.3. Серьезные нежелательные реакции (СНР) у пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ*

Препарат	Абсолютный риск СНР	
	Медиана (%)	95%-ный доверительный интервал
Бедаквилин	2,4	[0,7; 7,6]
Моксифлоксацин	2,9	[1,4; 5,6]
Амоксициллин-клавулановая кислота	3,0	[1,5; 5,8]
Клофазимин	3,6	[1,3; 8,6]
Этамбутол	4,0	[2,4; 6,8]
Левофлоксацин	4,1	[1,9; 8,8]
Стрептомицин	4,5	[2,3; 8,8]
Циклосерин/теризидон	7,8	[5,8; 10,9]
Капреомицин	8,4	[5,7; 12,2]
Пиразинамид	8,8	[5,6; 13,2]
Этионамид/протионамид	9,5	[6,5; 14,5]
Амикацин	10,3	[6,6; 17,0]
Канамицин	10,8	[7,2; 16,1]
Парааминосалициловая	14,3	[10,1; 20,7]
Тиоацетазон	14,6	[4,9; 37,6]
Линезолид	17,2	[10,1; 27,0]

*

Данные сетевого метаанализа по группам подмножества пациентов из ИДП за 2016 г., у которых НР привели к полному прекращению лечения ТБ (27 исследований) или были классифицированы как уровни 3–5 (три исследования). Количество записей по деламаниду, имипенем-циластатину и меропенему было недостаточным для оценки рисков. Препараты, не входящие в группы A, B или C, выделены курсивом.

В заключение ГРР рекомендовала по возможности составлять режимы из всех трех препаратов группы A и по меньшей мере одного препарата группы B, с тем чтобы лечение начиналось по крайней мере с четырех препаратов с вероятной эффективностью, а после прекращения приема бедаквилина оставшаяся часть курса лечения состояла бы как минимум из трех препаратов. В случае возможности применения только одного или двух препаратов группы A в режим следует включить оба препарата группы B. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп A и B, их необходимо дополнить препаратами группы C. Лечение пациентов с высокой вероятностью отмены двух препаратов группы A до конца лечения (например, если риски для здоровья вследствие существующих сопутствующих патологий требуют ранней отмены как бедаквилина, так и линезолида) может быть целесообразно начинать не с четырех, а с пяти эффективных препаратов. Ожидается, что вышеуказанные положения будут применяться к большинству пациентов с МЛУ-ТБ, в том числе к пациентам, имеющим дополнительную устойчивость к фторхинолонам или другим препаратам.

Особенности применения в подгруппах

МЛУ/РУ-ТБ как отдельное заболевание или заболевание с дополнительной устойчивостью. Эффективность длительного режима выше в том случае, если при его составлении используется достоверная информация о лекарственной чувствительности. Разработка длительных режимов для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью (включая ШЛУ-ТБ) ведется с соблюдением тех же принципов, что и при составлении режимов для других пациентов с МЛУ-ТБ. В идеальной ситуации всех пациентов с МЛУ-ТБ следует тестировать на устойчивость как минимум к фторхинолонам до начала лечения МЛУ-ТБ. При рассмотрении короткого режима или режима с амикацином необходимо провести быстрое тестирование на устойчивость к инъекционным препаратам второго ряда. При выборе режима (например, для исключения короткого режима) и его состава могут применяться и другие тесты на устойчивость к таким препаратам, как бедаквилин, деламанид, линезолид и пиразинамид, а также анализ сочетаний мутаций, обычно связанных с устойчивостью к изониазиду и этионамиду/протионамиду. В настоящее время не существует одобренных быстрых тестов на устойчивость к пиразинамиду, а получение надежного результата методом фенотипического ТЛЧ может занять несколько недель. Это означает, что решение о включении или замене пиразинамида может на несколько недель задержать начало лечения. Во многих случаях ТЛЧ к другим лекарственным средствам, обычно применяемым при лечении МЛУ-ТБ, оказывается недостаточно надежным для того, чтобы руководствоваться им при составлении режима. В связи с этим для определения вероятной эффективности препаратов могут потребоваться другие методы (см. раздел «Практические аспекты»). Если ТЛЧ еще не проводится, программа по борьбе с ТБ должна оперативно укрепить потенциал для его проведения и приложить все усилия для обеспечения доступа к одобренным быстрым молекулярным тестам. До тех пор пока не будет обеспечена возможность проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда, в том числе к бедаквилину, линезолиду и клофазимину, решения о лечении могут основываться на вероятной лекарственной устойчивости, предполагаемой на основе клинической истории конкретного пациента и данных эпиднадзора по стране или региону.

РУ-ТБ. Пациент (ребенок или взрослый), у которого отсутствует устойчивость к изониазиду, должен соблюдать рекомендованный режим лечения МЛУ-ТБ, т. е. либо длительный режим лечения МЛУ-ТБ с добавлением изониазида, либо короткий режим лечения МЛУ-ТБ для соответствующих категорий пациентов (см. также раздел 4). Несмотря на то, что изониазид в высокой дозе не входит в группы A–C, так как редко используется в современных длительных режимах лечения взрослых с МЛУ/РУ-ТБ, он тем не менее может использоваться у пациентов с подтвержденной чувствительностью или при наличии мутаций, которые, как правило, не дают полной устойчивости к изониазиду. При анализе данных для руководства ВОЗ 2016 г. было отмечено, что изониазид в высокой дозе является важным компонентом режимов для детей, на основе чего была сделана экстраполяция его применения у взрослых *(44)*. В этом анализе применение изониазида в высокой дозе было связано с успешным лечением детей с подтвержденным МЛУ-ТБ (СОШ=5,9, 95%-ный ДИ=1,7–20,5, *P*=0,007).

Дети. Индивидуальные данные пациентов на длительных режимах лечения за 2018 г. в основном состояли из данных взрослых пациентов, причем только 181 случай из 13 104 (1,4%) относился к лицам младше 15 лет. Тем не менее рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ применимы как к детям, так и к взрослым. Большинство препаратов, используемых в длительных режимах, на протяжении многих лет в аналогичных комбинациях являются частью режимов лечения МЛУ-ТБ как у взрослых, так и у детей. ГРР рекомендовала использовать бедаквилин у детей в возрасте от 6 лет и деламанид у детей в возрасте от 3 лет (см. подзаголовок «Замечания» в этой главе выше). Ожидается, что воспроизведение экспозиции деламанида, достигнутой с помощью специальной таблетированной формы с содержанием активного вещества 25 мг, которая была протестирована в испытании на детях в возрасте 3–5 лет, будет сложной задачей с учетом того, что эта дозировка не биоэквивалентна таблетированной форме для взрослых (50 мг),

являющейся единственной формой выпуска, доступной в обозримом будущем (см. справочные документы к пересмотренной версии руководства 2018 г. в приложении 9). Кроме того, существует вероятность того, что при попытке разделить таблетку во взрослой дозировке она может раскрошиться, а ее содержимое имеет чрезвычайно горький и неприятный вкус. Помимо этого, при разделении, измельчении или растворении таблетки 50 мг ее биодоступность может измениться. Деламанид чувствителен к окислению и нагреву, поэтому сохранение фрагментов таблеток для приема в любое другое время, вероятно, приведет к снижению содержания активного вещества и появлению неизвестных побочных продуктов окисления. Крайне желательно избегать применения режима с инъекционными препаратами у детей, особенно в младших возрастных группах и с легкой формой заболевания, определяемой отсутствием недоедания, тяжелых форм внелегочного ТБ, полостей распада на рентгенографии грудной клетки или ВИЧ-инфекции. Потеря слуха может оказать перманентное влияние на развитие речи и способность к школьному обучению, поэтому при применении амикацина или стрептомицина у детей важнейшую роль играет регулярное проведение аудиометрии (рекомендация 2018 г. была в первую очередь рассчитана на взрослых).

Внелегочный ТБ и туберкулезный менингит. Рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ также применимы к пациентам с внелегочным ТБ. В зависимости от конкретной локализации заболевания может потребоваться корректировка лечения. Лечение менингита при МЛУ/РУ-ТБ эффективнее всего назначать, опираясь на ТЛЧ инфицирующего штамма и знание свойств противотуберкулезных препаратов, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер. Левофлоксацин и моксифлоксацин *(50)*, а также этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид и имипенем-циластатин *(51, 52)* хорошо проникают в центральную нервную систему (ЦНС). У детей с менингитом, получающих имипенем-циластатин, могут чаще отмечаться судороги (при лечении менингита и при лечении детей предпочтительно использовать меропенем). Изониазид в высокой дозе и пиразинамид также могут проникать в спинномозговую жидкость в терапевтической концентрации; они могут быть эффективны в случае чувствительности штамма к ним. Парааминосалициловая кислота и этамбутол плохо проникают в ЦНС и не должны рассматриваться в качестве эффективных средств при менингите, вызванном МЛУ-ТБ. Амикацин и стрептомицин проникают в ЦНС только при наличии менингеального воспаления. Достаточная информация о проникновении в ЦНС клофазимина, бедаквилина и деламанида отсутствует.

Беременность. Амикацин, стрептомицин, протионамид и этионамид обычно противопоказаны во время беременности. После изменений, внесенных в руководство при пересмотре в 2018 г., ожидается, что эти препараты будут реже использоваться в длительных режимах. Данные о безопасности применения бедаквилина и деламанида в период беременности и грудного вскармливания недостаточно полны. В подобных случаях рекомендуется назначать индивидуальный длительный режим, включая в него компоненты с более подробно изученными показателями по безопасности. Результаты лечения и исходы беременностей, а также данные послеродового наблюдения в отношении врожденных отклонений необходимо документировать, что поможет при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности.

ВИЧ-инфекция. Состав режима лечения МЛУ-ТБ для людей, живущих с ВИЧ, обычно не имеет существенных отличий от обычного. Внимательный подход позволяет избежать некоторых межлекарственных взаимодействий (например, между бедаквилином и эфавиренцем; см. также *(35)*). Тиоацетазон, который больше не входит в список обычно рекомендуемых для использования препаратов, не следует назначать ВИЧ-положительным пациентам или пациентам с неизвестным ВИЧ-статусом ввиду риска возникновения у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза. В тех редких случаях, когда тиоацетазон рассматривается в качестве одного из компонентов лечения, ВИЧ-инфекция должна быть надежно исключена.

Практические аспекты

Новые рекомендации свидетельствуют о важной тенденции отхода от предыдущих взглядов на лечение МЛУ/РУ-ТБ. Приоритетными и предпочтительными для большинства пациентов вариантами должны стать режимы с полностью пероральным приемом препаратов, а инъекционные препараты более не входят в число препаратов, которые следует рассматривать в первую очередь при разработке длительных схем лечения МЛУ-ТБ. Осуществление широкомасштабного лечения МЛУ-ТБ возможно в программных условиях, о чем свидетельствует все более широкое использование стандартных и индивидуальных режимов лечения МЛУ-ТБ в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода по всему миру, особенно в последнее десятилетие *(41)*. Несмотря на то, что настоящий пересмотр руководства вносит важные изменения в принципы группировки препаратов и состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, ожидается, что эти перемены не станут непреодолимыми препятствиями на пути к практической реализации рекомендаций. Изменение стоимости режимов и необходимость обеспечить достаточные ресурсы для повышения требований к мониторингу могут повлиять на оперативность применения новых рекомендаций в рамках программ, но не должны препятствовать расширению доступа к жизненно необходимому лечению для большего количества нуждающихся в нем пациентов. Все рекомендованные к применению препараты доступны для заказа через GDF, а бóльшая их часть также может быть приобретена у других поставщиков в виде доступных по цене дженериков с гарантированным качеством. В течение последних нескольких лет (до марта 2019 г.) бедаквилин можно было получить через программу добровольных пожертвований, а снижение цены на него для стран с недостаточными ресурсами было согласовано с производителем. Последний Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (2017 г.) включает в себя все препараты, необходимые для длительных режимов, за исключением карбапенемов и бедаквилина для лечения детей. В августе 2018 г. ВОЗ и другие основные технические и финансовые партнеры создали Целевую рабочую группу для оказания поддержки странам в переходе к новым рекомендациям по лечению МЛУ-ТБ, которая начала свою деятельность с разработки инструмента по практическому применению рекомендаций в форме ответов на часто задаваемые вопросы *(53)*. Целевая группа возглавляет меры по содействию реформам, которые должны быть проведены странами в целях принятия и практической реализации новых руководств и рекомендаций. К числу этих мер относятся помощь в пересмотре планов закупок, обучение и укрепление потенциала врачей, медсестер, лаборантов, фармацевтов и других медицинских работников.

В настоящем руководстве подчеркивается предыдущая рекомендация о необходимости тестирования штамма МЛУ/РУ-ТБ, выявленного у пациента, на чувствительность к лекарственным средствам, запланированным для включения в режим, что позволит максимально увеличить эффективность лечения. Доступ к быстрым диагностическим тестам для надежного определения устойчивости к фторхинолонам и амикацину поможет лечащему врачу определить, можно ли назначить пациенту короткий режим лечения МЛУ-ТБ и какие препараты следует включить в длительный режим лечения МЛУ-ТБ (для этой цели может использоваться LPA GenoType MTBDR*sl*). GenoType MTBDR*sl* может использоваться в рамках тестирования как детей, так и взрослых, а также в качестве прямого и косвенного теста (для внелегочных проб). Если обнаруженные методом MTBDR*sl* мутации, вызывающие устойчивость к фторхинолонам, надежно коррелируют с фенотипической устойчивостью к офлоксацину и левофлоксацину, то корреляция с моксифлоксацином (и гатифлоксацином) носит менее четкий характер, поэтому желательно включать моксифлоксацин в режим лечения МЛУ-ТБ, опираясь на результаты фенотипического ТЛЧ. Очень важно сопровождать новые рекомендации по разработке режимов постоянными усилиями по расширению доступа к ТЛЧ для препаратов, в отношении которых существуют надежные методы тестирования, а также по разработке и внедрению ТЛЧ для новых препаратов. С другой стороны, не следует откладывать до получения всех результатов ТЛЧ начало лечения, которое потенциально способно спасти жизнь пациента. Возможно, потребуется начать

эмпирическое лечение в режиме с вероятной эффективностью и скорректировать его на основе результатов ТЛЧ, как только они станут доступными.

Одно из важных наблюдений в отношении длительных режимов, сделанное на материале МА-ИДП за 2018 г., заключается в том, что если результат ТЛЧ указывает на устойчивость к какому-либо препарату, тогда лучше заменить его другим. Этот вывод также относится к препаратам, в отношении которых известно, что используемое ТЛЧ или метод проведения ТЛЧ не дают надежных данных для принятия клинических решений. Хотя ТЛЧ играет важную роль при назначении более эффективного лечения, для ряда компонентов режима (например, циклосерина, стрептомицина и этамбутола) его результаты будут неопределенными. В программных условиях вероятность эффективности обычно оценивается на основе одного или нескольких из следующих критериев: i) подтверждение чувствительности у конкретного пациента; ii) подтверждение чувствительности у вероятного источника заражения; iii) отсутствие известной устойчивости к другому препарату, имеющему перекрестную устойчивость с данным препаратом; iv) редкость использования препарата в данном районе (возможно, подкрепленная низким уровнем лекарственной устойчивости, выявленным в ходе эпиднадзора); и v) отсутствие препарата в предыдущем режиме, который не привел к выздоровлению данного пациента. При неопределенности в отношении эффективности какого-либо препарата он может быть включен в режим, но его следует рассматривать как дополнение к целевому количеству необходимых препаратов, а при вынесении клинической оценки рекомендуется определить, перевешивает ли польза от его включения дополнительную токсичность, увеличение суточного количества принимаемых единиц дозирования или другие недостатки. При разработке схемы лечения необходимо учитывать относительную пользу и вред для конкретного пациента, включая межлекарственные взаимодействия (например, следует предпочесть левофлоксацин моксифлоксацину для ограничения вероятности дополнительного удлинения интервала QT).

Предполагается, что большинство пациентов могут начинать лечение с четырех эффективных препаратов, из которых один (обычно бедаквилин) отменяется после 6 месяцев лечения. Принимая во внимание, что после отмены бедаквилина по истечении 6 месяцев режим должен состоять по крайней мере из трех эффективных препаратов, в случае необходимости отмены какого-либо другого препарата вследствие токсичности его следует заменить другим[23]. Заменяющий препарат следует выбирать либо из группы B (если клофазимин и циклосерин/теризидон не были включены в состав режима ранее), либо из группы C. Выбор из группы C определяется порядком сортировки препаратов в списке и конкретными обстоятельствами пациента и ситуации. В определенных условиях для того, чтобы избежать необходимости замены препарата после начала лечения, может быть предпочтительнее использовать в начале лечения пять, а не четыре препарата. К таким условиям относятся: i) вероятная отмена двух из четырех препаратов до окончания лечения (например, отмена бедаквилина на 6-м месяце и досрочная отмена линезолида вследствие токсичности); ii) недоступность надежных ТЛЧ для одного или нескольких препаратов в режиме при известной высокой фоновой устойчивости к этим препаратам; iii) малая вероятность излечения пациента препаратами, включенными в режим (например, режим в общей сложности включает в себя только два препарата из групп A и B).

Условный характер рекомендации об использовании короткого режима лечения МЛУ-ТБ может потребовать от пациента и поставщика медицинских услуг принять решение о длительном лечении тех пациентов, которые в ином случае по индивидуальным показаниям могли бы находиться на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ. Подобные ситуации включают неопределенность результатов ТЛЧ или отсутствие доступа к LPA препаратов второго ряда; отсутствие возможности проведения аудиометрии; отсутствие клофазимина или другого компонента режима; предпочтительность режима без инъекционных препаратов либо

[23] Несмотря на приемлемость замены препаратов по причине токсичности, не следует проводить такую замену при признаках отсутствия реакции у пациента (например, при стабильно положительных результатах бактериоскопии посева мокроты или при возврате к положительным результатам посева мокроты после отрицательных). Необходимость заменить два или более препарата вследствие их токсичности подпадает под определение неэффективного лечения *(12)*.

состояние пациента, требующее немедленного начала лечения до завершения всех базовых тестов. При отсутствии возможности использовать короткий режим лечения МЛУ-ТБ необходимо провести повторное обследование пациента для назначения длительного режима лечения МЛУ-ТБ. В большинстве случаев пациент, начавший лечение МЛУ-ТБ в коротком режиме, при возникновении необходимости может быть позднее переведен на длительный режим. При этом пациенты, находившиеся на длительном режиме не менее 4 недель, впоследствии, как правило, не могут быть переведены на короткий режим.

Одновременно с пересмотром настоящего руководства были обновлены схемы применения препаратов с дозировкой по весу, используемые в режимах лечения МЛУ-ТБ как у детей, так и у взрослых (см. приложение 2). Пересмотр дозировок проводился с использованием профессиональных знаний членов ГРР, а также широкомасштабных консультаций с другими специалистами в различных областях, и был основан на новейших доступных сведениях об оптимальном применении соответствующих препаратов *(54)*. Рекомендуется придерживаться этих схем в максимально возможной степени. Необходимо свести к минимуму манипуляции с таблетками (разделение, измельчение, растворение в воде), если иное не указано в инструкции по применению, так как эти действия негативно влияют на их биодоступность[24].

Мониторинг и оценка

Необходимо вести мониторинг пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, на предмет ответа на лечение и угроз их безопасности. Для этого должен использоваться рациональный график соответствующих клинических и лабораторных исследований *(7, 11)*. Наряду с контролем результатов лечения для обеспечения надлежащих мероприятий, приемлемого уровня мониторинга и оперативного реагирования на НР к пациентам с любым типом режима лечения МЛУ-ТБ должен применяться механизм аМБЛ ВОЗ. Также может быть показано проведение электрокардиографии, так как в будущем все больше режимов будут включать в себя два или три препарата, которые при одновременном применении, как ожидается, могут вызывать удлинение интервала QT. При включении в режимы определенных препаратов также следует обеспечить доступность аудиометрии и специфических биохимических тестов. Результаты лечения во время беременности, а также данные послеродового наблюдения в отношении врожденных отклонений могут помочь при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности.

В пересмотренном руководстве 2018 г. содержится отдельная рекомендация по использованию посева и микроскопии для контроля бактериологического ответа во время лечения (в отношении вопроса № 7 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) см. раздел 5). За последнее десятилетие был стандартизирован механизм наблюдения в отношении бактериологического статуса, лекарственной устойчивости и результатов лечения *(12, 13)*. Систематический мониторинг НР во время и после окончания лечения является относительно недавним дополнением программ по борьбе с туберкулезом, и во многих странах опыт его осуществления продолжает расширяться. Его необходимость во многом обоснована

[24] Особенно остро эта проблема стоит в случае с таблетками деламанида, содержимое которых очень неприятно на вкус (см. сводные неопубликованные данные по пересмотренному руководству 2018 г. в онлайн-приложении 9).

Поддержка пациентов

ГРР подчеркивает важность поддержки пациентов в целях завершения лечения в соответствии с предписаниями. Высокий уровень успешного исхода, достигнутый в обоих группах фазы III клинического испытания деламанида (см. сводные таблицы фактических данных для пересмотра 2018 г. в онлайн-приложении 7), указывает на то, что приверженность лечению и соблюдение режима лечения играют крайне важную роль в сведении к минимуму вероятности неэффективного лечения и летального исхода. Перед началом лечения МЛУ-ТБ все пациенты должны получить соответствующие консультации и иметь возможность участвовать в принятии решений о лечении. Информационные материалы для пациентов должны отражать новые изменения, чтобы пациенты были осведомлены обо всех вариантах лечения и потенциальных рисках и преимуществах каждого из них. Важную роль в обеспечении ориентированного на интересы пациента подхода к оказанию помощи играет социальная поддержка, позволяющая укрепить приверженность лечению. Стандартом оказания помощи при любом лечении МЛУ-ТБ является активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств (аМБЛ), рекомендованный для более эффективного раннего выявления вредного воздействия препаратов и позволяющий внести вклад в глобальную базу знаний о безопасности лекарственных средств. Необходимо также обратить внимание на то, чтобы использование режимов, сопряженных с дополнительными расходами для пациента и медицинских служб (например, предусматривающих более дорогие препараты или специализированные услуги), не нарушало принцип равного доступа к здравоохранению, давая отдельным обеспеченным ресурсами пациентам и учреждениям преимущества за счет учреждений и групп населения, находящихся в менее благоприятном положении. Задачей систем здравоохранения должно быть обеспечение доступа к лечению в соответствии с потребностями и независимо от уровня дохода пациента.

учащением применения новых и перепрофилированных препаратов в схемах лечения МЛУ-ТБ во всем мире, иногда в комбинациях, опыт применения которых весьма ограничен. Очень немногие программы осуществляют последовательный и унифицированный сбор данных о НР таким образом, чтобы их можно было с уверенностью использовать для сопоставления воздействия в различных режимах и странах. Напротив, стандартизированные виды эпиднадзора за лекарственной устойчивостью посредством непрерывного мониторинга диагностических ТЛЧ (включая использование секвенирования *(55)*) и за результатами лечения в ежегодных популяциях пациентов доступны в нормативных документах ВОЗ за многие годы *(56)*. Важным дополнением к рекомендациям по лечению, содержащимся в настоящем руководстве, будет дальнейшая популяризация расширения доступа к ТЛЧ для тех препаратов, для которых существуют надежные методы тестирования, а также разработка других методов, таких как секвенирование, для новых препаратов.

Раздел 3. Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

Рекомендации

3.1. Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, общая предлагаемая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

3.2. Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

3.3. Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с амикацином или стрептомицином, предлагаемая продолжительность интенсивной фазы составляет 6–7 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

Обоснование и фактические данные

Данный раздел относится к более длительным режимам лечения МЛУ-ТБ, чем 9- или 12-месяцев (короткий режим лечения МЛУ-ТБ, описанный в разделе 4). Рекомендации, приведенные в настоящем разделе, относятся к трем вопросам в формате PICO (см. приложение 1):

- *Вопрос PICO № 5 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.).* Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя режим продолжительностью менее или более 20 месяцев?
- *Вопрос PICO № 6 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.).* Какая минимальная продолжительность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, после конверсии культуры с максимальной вероятностью приведет к лучшим результатам лечения?
- *Вопрос PICO № 4 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.).* Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя интенсивную фазу продолжительностью менее или более 8 месяцев?

Данные рекомендации представляют собой обновленную версию рекомендаций, содержащихся в руководстве ВОЗ 2011 г. *(2)* (пояснения к интенсивной фазе см. в разделе «Основные определения»). В 2011 г. большинству пациентов с МЛУ-ТБ была рекомендована интенсивная фаза продолжительностью 8 месяцев, а общая продолжительность лечения у ранее не получавших терапию пациентов составляла 20 месяцев, причем эта продолжительность зависела от ряда условий и могла быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

Подмножества основных МА-ИДП за 2018 г., содержащие в целом данные о 13 104 пациентах на основе 53 исследований в 40 странах, были проанализированы на предмет риска неэффективного лечения и рецидивов (в сравнении с успешным результатом лечения), связанного с различной продолжительностью лечения, приведенной в трех вышеизложенных рекомендациях (см. таблицы GRADE в онлайн-приложениях 7 и 8 и план

анализа в онлайн-приложении 9). Группа пациентов, проходивших последующее наблюдение в связи с риском рецидива, у которых в итоге возник рецидив, оказалась сравнительно небольшой. Анализу были подвергнуты следующие три подмножества ИДП:

Данные для первичного анализа ответа на *вопрос № 5 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.)* были получены из подмножества данных о 6356 пациентах на основе 51 обсервационного исследования. Из 6356 пациентов 5352 проходили лечение от МЛУ-ТБ в индивидуальном режиме, а 1004 – в соответствии со стандартным режимом лечения МЛУ-ТБ. Из 13 104 записей, содержавшихся в основных ИПД, 6748 были исключены по следующим причинам: были потеряны для последующего наблюдения – 2261; умерли – 2043; неизвестна продолжительность лечения – 230; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид – 2072; продолжительность лечения составила менее 6 месяцев – 52; продолжительность лечения составила ≥36 месяцев – 90.

Данные для анализа ответа на *вопрос № 6 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.)* были получены из подмножества данных о 4175 пациентах на основе 39 обсервационных исследований. Из 4175 пациентов все, кроме троих, находились на индивидуальных режимах. Из основного массива данных были исключены 8929 записей по следующим причинам: были потеряны для последующего наблюдения – 2261; умерли – 2043; неизвестна продолжительность лечения – 230; отсутствует информация о посеве – 1945; отрицательный результат базового посева – 754; у пациента не произошла конверсия культуры – 426; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид – 1215; продолжительность лечения составила менее 6 месяцев – 4; продолжительность лечения составила ≥36 месяцев – 49; конверсия культуры произошла после окончания лечения – 2.

При анализе *вопроса № 4 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.)* рассматривалась различная продолжительность интенсивной фазы. Для первичного анализа использовалась подгруппа записей о 3750 пациентах на основе 42 обсервационных исследований, из которых 2720 проходили лечение МЛУ-ТБ в индивидуальном режиме, а 1030 – в соответствии со стандартным режимом лечения МЛУ-ТБ. Из 13 104 записей, содержавшихся в основных ИПД, 9354 были исключены по следующим причинам: были потеряны для последующего наблюдения – 2261; умерли – 2043; не получали инъекционный препарат – 1094; отсутствует информация о продолжительности применения инъекционного препарата – 2341; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид – 1450; продолжительность применения инъекционных препаратов составила более 20 месяцев – 165.

Особенности применения в подгруппах

МЛУ/РУ-ТБ как отдельное заболевание или заболевание с дополнительной устойчивостью. Анализ трех вопросов в формате PICO, проведенный в этом разделе, не показал каких-либо различий в общем количестве неэффективного лечения или возникновения рецидивов при сравнении пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих и не имеющих дополнительную лекарственную устойчивость к препаратам второго ряда, включая ШЛУ-ТБ. Рекомендация 3.3 не применяется к пациентам с устойчивостью к амикацину и стрептомицину. Для случаев МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью общая продолжительность лечения может превышать 20 месяцев при условии присутствия клинического ответа на лечение.

Пациенты на режимах без амикацина/стрептомицина. Рекомендация 3.3 не применяется к пациентам на режимах, интенсивная фаза которых не содержит инъекционных препаратов. В этом случае продолжительность лечения определяется рекомендациями по общей продолжительности лечения и срокам после конверсии культуры (т. е. рекомендациями 3.1 и 3.2). Ожидается, что в будущем эти рекомендации будут применяться ко все большей доле пациентов, проходящих лечение в режимах с применением исключительно пероральных препаратов. Если бедаквилин или другие

препараты (например, линезолид или деламанид) назначаются только в начале режима, этот период не приравнивается к «интенсивной фазе», если одновременно с ними не используется инъекционный препарат, что отражено в метаанализе, на котором основана рекомендация 3.3.

Пациенты с тяжелой степенью ТБ. Продолжительность лечения после конверсии культуры может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (например, при конверсии культуры до истечения 2 месяцев лечения) и других факторов риска, влияющих на неэффективное лечения или возникновение рецидива. Необходимо учитывать эти факторы при лечении пациентов с тяжелой степенью ТБ.

Дети. Вышеуказанные рекомендации также распространяются на детей. К применению амикацина или стрептомицина у детей следует прибегать только тогда, когда другие варианты лечения невозможны, тестирование подтверждает чувствительность к этим препаратам, а также присутствует возможность контроля ототоксичности и нефротоксичности. Учитывая, что многим пациентам в детской возрастной группе диагноз может быть поставлен только при клиническом осмотре или они могут иметь внелегочную форму ТБ, ожидается, что продолжительность их лечения в основном будет определяться рекомендацией 3.1 при условии ответа на лечение. У детей, не страдающих тяжелой формой ТБ, можно рассмотреть сокращение общей продолжительности лечения до менее чем 18 месяцев (см. раздел «Основные определения» на стр. 6).

Беременные женщины. Инъекционные препараты обычно противопоказаны во время беременности ввиду их потенциального тератогенного воздействия, поэтому в данной подгруппе рекомендация 3.3 будет иметь весьма ограниченное применение.

Внелегочный ТБ и ТБ с отрицательным результатом посева. Внелегочная форма МЛУ/РУ-ТБ, как правило, поддается лечению с помощью той же комбинации препаратов и продолжительности режима, что и легочная форма заболевания (см. также специфические препараты для лечения туберкулеза центральной нервной системы в разделе 2). Для больных ТБ с отрицательным результатом посева могут подходить другие сроки лечения, поэтому рекомендация 3.2 к ним не применяется. В подобных случаях рекомендуется проводить лечение общей продолжительностью 18–20 месяцев, а его результаты необходимо контролировать по клиническим параметрам, отличным от бактериологии образца. Отрицательный результат посева может отражать неудовлетворительную работу лаборатории, а не истинно негативность мокроты, что подчеркивает важность обеспечения качества лабораторных исследований.

Практические аспекты

Для пациентов с положительными результатами посева на момент начала лечения, принимающих амикацин или стрептомицин, применяются все три рекомендации. Для пациентов, находящихся на режиме лечения МЛУ-ТБ с применением только пероральных препаратов, длительность лечения определяется согласно рекомендациям по общей продолжительности лечения и срокам после конверсии культуры (рекомендации 3.1 и 3.2 соответственно). Для пациентов с бактериологически отрицательными результатами посева или большинством форм внелегочного ТБ единственной применимой рекомендацией является рекомендация 3.1 по общей продолжительности лечения.

Национальные программы по борьбе с ТБ могут счесть более практичным и простым применение фиксированной продолжительности интенсивной фазы (например, 6 месяцев), общей продолжительности лечения (например, 20 месяцев) или срока после конверсии культуры (например, 16 месяцев), что облегчит практическое применение руководства во всех учреждениях. При наличии оснований (например, сохранении положительных результатов посева мокроты в течение длительного срока) лечащий врач может счесть необходимым продление интенсивной фазы в рамках условной рекомендации. При

проявлении токсического эффекта от инъекционного препарата необходимо изменить режим лечения, а поддерживающую фазу следует начинать в пересмотренном режиме. В условиях операционного анализа разрешается экспериментально назначать режимы, которые существенно отличаются от рекомендуемых по составу и продолжительности (например, 9-месячный режим, состоящий из всех препаратов групп А и В; см. также раздел 4).

6-месячная продолжительность использования бедаквилина и деламанида, которая, как правило, рекомендуется в настоящем руководстве, отражает применение этих препаратов в большинстве проанализированных данных пациентов, что согласуется с рекомендациями по назначению, представленными производителями в регулирующие органы (например, *(57–59)*). Применение препаратов сверх этого срока должно определяться программой на индивидуальной основе и рассматриваться как применение препаратов по незарегистрированным показаниям («вне-инструкции») *(48)*. Необходимо помнить, что, в отличие от бедаквилина и деламанида, некоторые другие препараты, включенные в режимы лечения МЛУ-ТБ (например, фторхинолоны или клофазимин), используются не по основному назначению, а рекомендуемая продолжительность их применения в режимах лечения МЛУ-ТБ часто намного превосходит предлагавшуюся для их первоначальной задачи. В случае с другими препаратами (особенно линезолидом) может потребоваться сокращенная продолжительность применения вследствие токсичности, связанной с долгосрочным приемом.

Некоторые страны испытывают трудности с внедрением и обеспечением качества посева мокроты, что негативно сказывается на данной рекомендации, поскольку она зависит от доступности процедуры посева. Результаты микроскопии мазка и посева также зависят от качества мокроты, поэтому следует обеспечить получение надлежащих образцов и транспортировать их в лабораторию с соблюдением стандартных процедур для поддержания жизнеспособности бацилл, чтобы получить действительный результат посева.

Для повышения вероятности успеха лечения важно, чтобы оно осуществлялось без перерывов. К важным способам повысить приверженность лечению могут относиться меры по поддержке соблюдения режима – помощь пациентам в посещении медицинских учреждений, посещение на дому медицинскими работниками либо использование цифровых технологий для повседневных коммуникаций *(29)*. Пациентам, принимающим инъекционные препараты, требуется ежедневная помощь квалифицированного медицинского работника для введения внутримышечных инъекций или даже госпитализация в течение первых месяцев лечения.

Мониторинг и оценка

Необходимо вести мониторинг пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, на предмет ответа на лечение, неэффективного лечения или угроз безопасности. Для этого должен использоваться рациональный график соответствующих клинических и лабораторных исследований *(7, 11)*. Реакция на лечение и токсичность препаратов контролируется путем регулярного сбора анамнеза, физикального обследования, рентгенографии грудной клетки, специальных тестов, таких как аудиометрия, проверка остроты зрения или электрокардиография, а также лабораторного мониторинга. Использование микроскопии мазка или посева для оценки конверсии бактериологического статуса является важным способом оценки ответа на лечение. Ожидается, что большинство пациентов обычно приобретают отрицательный статус мокроты в течение первых нескольких месяцев после начала лечения. Стабильно положительные результаты посева мокроты в течение более длительного срока или при приближении ожидаемой даты окончания интенсивной фазы, во время которой применяются инъекционные препараты, представляют собой повод для пересмотра режима и проведения ТЛЧ.

За последнее десятилетие был в значительной степени стандартизирован механизм наблюдения в отношении бактериологического статуса, лекарственной устойчивости и

оценки результатов лечения *(12)*. Напротив, учитывая относительную новизну применения активного фармаконадзора в рамках национальных программ по борьбе с ТБ, большинству программ следует усилить систематический мониторинг НР во время и после окончания лечения. В случае использования этой рекомендации важно контролировать ухудшение слуха и функции почек, особенно при использовании аминогликозидов. Применение аМБЛ в значительной степени обосновано все более широким использованием в режимах лечения МЛУ-ТБ по всему миру комбинаций новых и перепрофилированных препаратов. Токсичность некоторых препаратов может увеличиваться вместе с продолжительностью их использования (например, в случае повреждения нервов линезолидом), что может ограничивать их дальнейшее применение у пациента, а иногда и приводить к полному прекращению лечения. В целях наилучшего учета интересов отдельных пациентов и пересмотра локальных и глобальных стратегий настоятельно рекомендуется проводить перспективный сбор точных данных по ключевым переменным на уровне конкретных случаев с использованием электронного реестра *(60)*.

Раздел 4. Применение стандартного короткого режима лечения МЛУ-ТБ

Рекомендация

4.1. В отношении пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее не принимали на протяжении более 1 месяца препараты второго ряда, используемые в коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, или у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, вместо длительных режимов может использоваться короткий режим лечения МЛУ-ТБ протяженностью 9–12 месяцев (условная рекомендация, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к одному вопросу в формате PICO (см. приложение 1): *вопрос PICO № 1 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.)*. Приведет ли использование короткого (9–12 месяцев) режима лечения к безопасному улучшению результатов у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с большей вероятностью, чем использование длительных режимов, соответствующих указаниям ВОЗ[25]?

Интерес к сокращению продолжительности лечения МЛУ-ТБ в последние годы привел к появлению ряда инициатив по лечению пациентов с применением коротких режимов в программных условиях и условиях клинических испытаний *(61–66)*. Сообщается, что при применении у тщательно отобранных пациентов с МЛУ-ТБ, которые ранее не подвергались лечению или не имеют устойчивые к препаратам второго ряда штаммы, эти режимы позволяют добиться безрецидивного излечения более чем в 85% случаев даже в программных условиях. В 2016 г., опираясь на данные обсервационных исследований коротких режимов в различных странах Азии и Африки, ВОЗ выпустила рекомендацию применять у соответствующих групп пациентов стандартизированный короткий режим лечения МЛУ-ТБ, составленный на основе режимов, изучавшихся в ходе этих исследований *(6)*. Одновременно с этим ГРР, которая проводила оценку фактических данных и составляла рекомендации с использованием методики GRADE, предложила условную рекомендацию с очень низкой степенью уверенности в предполагаемом эффекте. К концу 2017 г. 62 страны сообщили о внедрении короткого режима лечения МЛУ-ТБ; только в 2017 г. было зарегистрировано около 10 тыс. пациентов, начавших лечение по коротким режимам *(41)*.

В октябре 2017 г. руководители клинического испытания STREAM представили предварительные результаты исследования в ходе 48-й Всемирной конференции Союза по здоровью легких *(62)*. Этап 1 испытания STREAM представлял собой многоцентровое международное параллельное открытое РКИ фазы III, в котором стандартный режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–11 месяцев сравнивался с длительным режимом, разработанным в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2011 г. с использованием нулевой гипотезы равенства эффективности анализируемых режимов[26]. Набор пациентов производился в период с июля 2012 г. по июнь 2015 г. в Эфиопии, Монголии, ЮАР и Вьетнаме. Объем популяции с назначенным лечением составил n=424 (n=282 в экспериментальной группе; n=142 в контрольной группе); уточненный объем популяции с назначенным лечением составил n=369 (n=245 в экспериментальной группе; n=124 в контрольной группе). Участникам исследования, ухаживающим за ними лицам и обработчикам данных было известно, какое лечение было назначено каждому пациенту. Все исследования в местных и референс-лабораториях, в том числе микробиологические тесты,

[25] Характеристики предыдущих длительных («обычных») режимов описаны в руководствах ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза от 2011 и 2016 гг. *(2, 6)*.

[26] В остальных документах эти рекомендации относятся к 9–12-месячным режимам с учетом того, что некоторым пациентам для завершения короткого режима потребовалось несколько более 11 месяцев ввиду небольших перерывов в лечении.

связанные с оценкой результатов пациента, проводились вслепую. Аудиометрия была доступна только в одном учреждении. После публикации предварительных данных результаты исследования вызвали публичную дискуссию и вопросы о дальнейшем применении подобного режима в программных условиях, особенно среди ЛЖВ, у которых смертность в экспериментальной группе оказалась выше, чем в контрольной. На основе предварительных результатов ВОЗ опубликовала заявление с изложением своей позиции, рекомендовав продолжать использовать короткий режим лечения МЛУ-ТБ до полного пересмотра руководства по лечению МЛУ-ТБ, который должен был состояться в том же году *(67)*. Медицинское сообщество с нетерпением ожидало окончательных результатов испытания STREAM, поскольку они должны были предоставить дополнительные сведения об эффективности и безопасности короткого режима, а собранные данные должны были повысить достоверность оценок (т. е. качество фактической информации). В июле 2018 г. ВОЗ были предоставлены окончательные результаты испытания STREAM. Основное наблюдение, сделанное в ходе анализа этих данных, заключалось в том, что высокий уровень успешного лечения был достигнут и при использовании короткого режима, и в контрольной группе, причем в контрольной группе доля положительных результатов была несколько выше (79,8% против 78,8% по уточненному объему популяции с назначенным лечением). Верхний предел доверительного интервала после корректировки не достиг 10%, что свидетельствует о том, что короткий режим не уступает по эффективности, согласно определению клинического протокола (см. также таблицы GRADE в онлайн-приложении 7, обновленные в соответствии с окончательными результатами испытаний).

В феврале 2018 г. ВОЗ в своем открытом запросе о предоставлении данных предложила национальным организациям и техническим учреждениям представить ИДП по группам пациентов, находящихся на коротких и длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, чтобы использовать эти данные при пересмотре руководства в 2018 г. *(46)*. В результате этого запроса были сформированы объединенные ИДП пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, проходивших лечение в соответствии со стандартными короткими режимами в 2005–2017 гг. в программных условиях или в условиях обсервационных исследований в 15 странах (Бангладеш, Бенин, Буркина-Фасо, Бурунди, Демократическая Республика Конго, Камерун, Кот-д'Ивуар, Кыргызстан, Нигер, Руанда, Таджикистан, Узбекистан, Центральноафриканская Республика, ЮАР и Эсватини). Основной анализ включал в себя максимум 2625 записей на основе исследований пациентов на коротких режимах и 2717 записей на основе 39 исследований пациентов на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, которые были представлены в форме отдельных ИДП и использованы для ответа на вопросы 2–7 в формате PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (описание этих ИДП приведено в соответствующих таблицах принятия решений на основании фактических данных в онлайн-приложении 8). В результате подобного общего анализа короткого режима лечения по сравнению с длительным было получено СОШ 2,0 для неэффективного лечения или рецидива и СОШ 1,2 для летального исхода. Эти эффекты в значительной степени воспроизводились во всех проведенных анализах основной подгруппы: при включении в длительный режим бедаквилина, линезолида или деламанида (ОШ неэффективного лечения/рецидива 9,1; ОШ летального исхода 1,4); у пациентов из группы ЛЖВ (2,1; 1,0); у пиразинамид-устойчивых/фторхинолон-чувствительных пациентов (10,7; 0,3); у этионамид-устойчивых/фторхинолон-чувствительных пациентов (3,9; 1,5); у пациентов с тяжелой формой ТБ (1,2; 1,0). Во всех подгруппах режим лечения лучше соблюдали пациенты, находившиеся на коротком режиме, по сравнению с длительным (статистически значимая разница), что, по-видимому, напрямую связано с более короткой продолжительностью режима. Объем непосредственного сравнения короткого режима с режимом, состоящим только из пероральных препаратов, остается ограниченным, поскольку до настоящего момента длительный режим, состоящий в основном из препаратов групп А и В, предназначался для пациентов, не имевших показаний к короткому режиму. На момент подготовки пересмотренного издания руководства 2018 г. ВОЗ не имела данных о вариантах короткого режима, в которых инъекционный препарат был бы заменен на бедаквилин.

Особенности применения в подгруппах

Когда в 2016 г. ВОЗ впервые выпустила рекомендации по короткому режиму лечения МЛУ-ТБ, они сопровождались критериями включения *(6)*. Критериями исключения являлись предшествующее лечение препаратами второго ряда в течение более 1 месяца, устойчивость к препаратам в составе режима, внелегочный ТБ и беременность. Рекомендация действовала при том условии, что пациенты до начала лечения пройдут тестирование на устойчивость *in vitro* по крайней мере к фторхинолонам и инъекционному препарату, используемому в режиме. В некоторых условиях короткий режим лечения МЛУ-ТБ также можно было назначать пациентам, которые не имели лабораторного подтверждения чувствительности, но на основе клинических или последних репрезентативных данных эпиднадзора с малой вероятностью были инфицированы устойчивыми штаммами.

При анализе фактических данных для руководства 2018 г. результаты лечения у пациентов с лабораторно подтвержденной устойчивостью к пиразинамиду и этионамиду/протионамиду оказались хуже, чем у пациентов без дополнительной устойчивости. Таким образом, в рекомендации 2018 г. дополнительно подчеркивается важность исключения устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда до назначения короткого режима лечения МЛУ-ТБ. Другие тесты, такие как ТЛЧ к пиразинамиду и генотипирование устойчивости к изониазиду, также имеют важное значение и должны выполняться при наличии возможности.

Решение о начале применения короткого режима лечения МЛУ-ТБ к вновь диагностированным пациентам, не имеющим каких-либо из нижеперечисленных противопоказаний, должно приниматься в соответствии с предпочтениями пациентов и клинической оценкой (см. также рис. 4.1):

1) устойчивость к одному из препаратов, используемых в коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, или подозрение на его неэффективность (кроме устойчивости к изониазиду);
2) прием одного или нескольких присутствующих в составе режима препаратов второго ряда в течение более чем 1 месяца (при отсутствии подтвержденной чувствительности к данным препаратам второго ряда);
3) непереносимость любого препарата в составе короткого режима лечения МЛУ-ТБ или риск токсичности препарата в составе короткого режима (например, в связи с межлекарственными взаимодействиями);
4) беременность;
5) диссеминированный ТБ, туберкулезный менингит или ТБ ЦНС;
6) любая внелегочная форма ТБ у пациентов с ВИЧ.

Ниже приведены особые указания в отношении конкретных подгрупп, основанные на проанализированных ГРР актуальных фактических данных.

Люди, живущие с ВИЧ. Одна треть участников исследования STREAM была ВИЧ-положительной, при этом участие в испытании не ограничивалось по количеству клеток CD4. В двух локациях в ЮАР были зафиксированы 19 из 24 летальных исходов среди 151 участника с ВИЧ. Причина более высокой смертности, наблюдаемой в исследовании группы с ЛЖВ, остается неясной, но может оказаться клинически значимым сигналом. Проведенная группой экспертов подробная оценка причин смерти 33 субъектов исследования (девять из которых были ВИЧ-отрицательными), умерших во время лечения или в период последующего наблюдения, не дала никаких указаний на то, что короткий режим связан с дополнительным вредом для ЛЖВ по причине чрезмерного увеличения суточного количества принимаемых единиц дозирования, несоблюдения режима лечения или межлекарственного взаимодействия с препаратами АРТ. Согласно МА-ИДП по короткому режиму среди ЛЖВ (90% из которых получали АРТ), вероятность неэффективного лечения и

летального исхода была аналогична таковой у ВИЧ-отрицательных пациентов. Короткий режим может использоваться для лечения ЛЖВ одновременно со своевременно начатой АРТ в соответствии с руководством ВОЗ при условии тщательного мониторинга эффективности АРТ и нежелательных реакций на нее. Кроме того, ЛЖВ, находящиеся на коротком режиме лечения ТБ, могут нуждаться в профилактических препаратах для лечения оппортунистических инфекций, а также в поддержке для соблюдения режима лечения, тщательном мониторинге и последующем наблюдении в рамках плановой терапии ВИЧ.

РУ-ТБ без МЛУ-ТБ. Лишь 5,8% участников экспериментальной группы исследования STREAM продемонстрировали чувствительность к изониазиду. Короткий режим лечения МЛУ-ТБ может применяться у всех пациентов с РУ-ТБ и неподтвержденной устойчивостью к изониазиду (как детей, так и взрослых) при присутствии других показаний к его назначению.

Устойчивость к другим препаратам, помимо изониазида и рифампицина. Исследование STREAM продемонстрировало эффективность режима у пациентов, *не имеющих* устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда. Данные исследования STREAM показали более высокий нескорректированный относительный риск реверсии культуры, рецидива или отсутствия конверсии культуры у пациентов с базовой устойчивостью к пиразинамиду и этионамиду (при этом данные не являются статистически значимыми и имеют широкий доверительный интервал). МА-ИДП также показал более высокий риск неэффективного лечения и рецидивов у больных со штаммами, устойчивыми к пиразинамиду и этионамиду/протионамиду, по сравнению с чувствительными к этим препаратам штаммами. Короткий режим не должен использоваться у пациентов, инфицированных штаммами с лабораторно подтвержденной устойчивостью к компонентам короткого режима лечения МЛУ-ТБ, или при наличии веских оснований предполагать неэффективность таких компонентов (например, при контакте с пациентом с подтвержденной устойчивостью). При отсутствии достоверных результатов тестирования на устойчивость к компонентам режима у отдельного пациента решить вопрос о допустимости использования короткого режима помогут репрезентативные данные о фоновой распространенности устойчивости. Кроме того, рекомендуется использовать альтернативные режимы в районах с высокой распространенностью устойчивости к пиразинамиду или этионамиду. Подобная неопределенность является одной из причин, по которой рекомендация об использовании короткого режима остается условной. В проанализированных исследованиях показан более высокий риск прерывания лечения при длительном режиме в сравнении с коротким и подчеркивается важность поддержки пациентов, которая помогает им завершить длительный режим в соответствии с рекомендациями, повышая тем самым вероятность безрецидивного излечения (см. разделы 2 и 3).

Дети. Дети были исключены из числа участников исследования STREAM. Однако в МА-ИДП за 2018 г., посвященный короткому режиму, вошло 78 пациентов в возрасте до 18 лет. Определить влияние короткого режима на результаты лечения у детей и подростков оказалось сложно ввиду небольшого числа пациентов по каждому результату. Несмотря на отсутствие веских биологических оснований полагать, что эти режимы являются менее эффективными или менее переносимыми у детей по сравнению со взрослыми, очевидно, что необходимы дополнительные данные об их применении у детей. Принимая во внимание негативное влияние, которое потеря слуха может оказать на развитие ребенка, крайне желательно не использовать режим с инъекционными препаратами у детей, особенно самой младшей возрастной группы. Применение инъекционных препаратов у детей должно сопровождаться регулярной аудиометрией. В остальном при лечении детей с МЛУ/РУ-ТБ легких рекомендуется применять те же критерии выбора короткого режима лечения МЛУ-ТБ, что и у взрослых.

Беременные женщины. При проведении исследования STREAM беременность была критерием для исключения пациента. Как правило, при беременности противопоказаны два

компонента коротких режимов лечения МЛУ-ТБ – инъекционный препарат и этионамид (или протионамид). Исключение этих препаратов из короткого режима лечения МЛУ-ТБ может значительно снизить его эффективность. В связи с этим для лечения беременных женщин рекомендуется использовать индивидуальный длительный режим, позволяющий выбрать четыре или более эффективных препарата с более низким тератогенным риском.

Исключительно внелегочный туберкулез. Выводы исследования STREAM ограничены пациентами с легочной локализацией ТБ и не могут быть напрямую экстраполированы на все различные внелегочные формы ТБ. Предлагается не назначать короткий режим пациентам с диссеминированным ТБ или ТБ ЦНС, а также всем ЛЖВ с внелегочным ТБ.

Пациенты с сахарным диабетом. Данные о применении короткого режима у пациентов с сахарным диабетом отсутствуют. При лечении пациентов с сахарным диабетом рекомендуется применять те же критерии выбора короткого режима лечения МЛУ-ТБ, что и у всех прочих пациентов.

Рис. 4.1. Критерии для принятия решения о возможном применении короткого режима лечения МЛУ-ТБ

* В идеальном случае необходимо тестировать штаммы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ на устойчивость к фторхинолонам и другим компонентам режима независимо от типа предлагаемого режима лечения МЛУ-ТБ.

Практические аспекты

Короткий режим лечения МЛУ-ТБ хорошо известен в медицинском фтизиатрическом сообществе. Попытки постепенно сократить продолжительность режима начались в Бангладеш еще два десятилетия назад, а в последние годы приняли устоявшуюся форму 9-месячного режима с семью препаратами в 4-месячной интенсивной фазе и четырьмя – в 5-месячной поддерживающей фазе *(63)*. Впоследствии этот режим с некоторыми вариациями был принят в других странах с низким уровнем обеспеченности ресурсами, главным

образом в африканских, а также в странах с высоким уровнем распространенности МЛУ-ТБ (например, в Кыргызстане, Таджикистане и Узбекистане). Аналогичный режим (4–6Km–Mfx–Cfz–Eto–Z–E–Hh/5Mfx–Cfz–Z–E)[27] был подвергнут тестированию на этапе 1 исследования STREAM, набор пациентов для которого проводился в период 2012–2015 гг. В 2016 г. ВОЗ рекомендовала использовать короткий режим лечения МЛУ-ТБ с учетом конкретных критериев включения/исключения; с тех пор он был внедрен в нескольких странах. Этот режим сравнительно легко применять, учитывая его в значительной мере стандартизированный состав и продолжительность.

Чтобы воспроизвести высокие показатели эффективности лечения, достигнутые в исследовании STREAM, необходимо приложить все усилия для предотвращения приобретения дополнительной устойчивости путем тщательного отбора пациентов и их эффективной поддержки, позволяющей обеспечить строгое соблюдение режима лечения. Перед началом применения короткого режима лечения МЛУ-ТБ необходимо проверить пациентов на чувствительность или устойчивость к фторхинолонам и используемому в режиме инъекционному препарату второго ряда. Пациенты со штаммами, устойчивыми к любой из двух вышеперечисленных групп препаратов, должны быть переведены на длительный режим лечения МЛУ-ТБ. При возможности тестирования на чувствительность или устойчивость к пиразинамиду или другим используемым в режиме препаратам также крайне желательно провести такие тесты перед началом лечения.

Доступность надежных и быстрых тестов для выявления устойчивости к изониазиду, фторхинолонам и инъекционным препаратам помогает участникам программ в течение нескольких дней определить, каким пациентам показаны короткие режимы лечения МЛУ-ТБ или какие изменения необходимо внести в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ на основе обнаруженной устойчивости. У пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в качестве исходного теста для выявления устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда в дополнение к посеву культуры и фенотипическому ТЛЧ может использоваться анализ MTBDR*sl* (условная рекомендация; достоверность фактических данных по прямому анализу мокроты от низкой до умеренной *(32)*). Эта рекомендация применима к тестированию как детей, так и взрослых. Если обнаруженные методом MTBDR*sl* мутации, вызывающие устойчивость к фторхинолонам, надежно коррелируют с фенотипической устойчивостью к офлоксацину и левофлоксацину, то корреляция с моксифлоксацином и гатифлоксацином носит менее четкий характер, поэтому желательно включать моксифлоксацин в режим лечения МЛУ-ТБ, опираясь на результаты фенотипического ТЛЧ (аналогичная рекомендация будет действовать и для гатифлоксацина, если в будущем появится препарат с подтвержденным качеством). При отсутствии лабораторного потенциала для проведения ТЛЧ к фторхинолонам и инъекционным препаратам лечащий врач и руководитель программы по борьбе с ТБ должны принимать решение на основе вероятной лекарственной устойчивости к этим препаратам, опираясь на историю болезни пациента и новейшие репрезентативные данные эпиднадзора. Быстрый анализ MTBDR*plus* позволяет определить присутствие обоих мутаций *inh*A и *kat*G, которые с высокой вероятностью делают изониазид и этионамид неэффективными, что является противопоказанием для короткого режима[28]. Поскольку быстрое ТЛЧ доступно не для всех препаратов, используемых в коротком режиме (например, устойчивость к пиразинамиду выявляется при фенотипическом тестировании), можно начать короткий режим во время ожидания этих результатов, а при обнаружении дополнительной устойчивости перевести пациента на длительный режим.

В настоящее время получены доказательства эффективности и безопасности короткого

[27] Km – канамицин; Mfx – моксифлоксацин; Cfz – клофазимин; Eto – этионамид; E – этамбутол; Z – пиразинамид; Hh – изониазид в высокой дозе.

[28] При отсутствии информации о сочетаниях мутаций у отдельного пациента для принятия решения об эффективности короткого режима в конкретной эпидемиологической ситуации может оказаться полезной информация о частоте одновременного возникновения обеих мутаций.

режима лечения МЛУ-ТБ как в исследовательских центрах, так и при обсервационных исследованиях, где лечение проводилось в достаточно стандартных условиях с относительно небольшими изменениями состава и продолжительности. Рекомендация об использовании короткого режима лечения МЛУ-ТБ действительна при соблюдении состава и продолжительности режима, применявшихся в исследованиях. Это обстоятельство может затруднить применение рекомендации в странах, где закупки одного или нескольких компонентов режима невозможны. Замена препаратов и продление/сокращение режима допустимы только в пределах параметров, применявшихся в исследованиях (например, замена гатифлоксацина на моксифлоксацин или протионамида на этионамид, продление интенсивной фазы до 6 месяцев при отсутствии конверсии мокроты). На момент подготовки пересмотренного издания руководства 2018 г. ВОЗ не имела данных о вариантах короткого режима, в которых инъекционный препарат был бы заменен на бедаквилин. Режимы, существенно отличающиеся от рекомендуемого по составу и продолжительности (например, стандартный 9–12-месячный короткий режим лечения МЛУ-ТБ, в котором инъекционный препарат заменен на бедаквилин), могут быть изучены в условиях операционного анализа.

Гатифлоксацин в настоящее время недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством. В некоторых странах могут возникнуть сложности с закупками двух основных компонентов режима – клофазимина и одиночной дозировки изониазида. Кроме того, доступные формы клофазимина не подходят для детей младшего возраста, а разделение капсулы на более мелкие дозы невозможно, в связи с чем при дозировке препарата для детей возникают сложности. Новые таблетки клофазимина 50 и 100 мг с нанесенной насечкой должны облегчить дозирование препарата как для взрослых, так и для детей (см. приложение 2). Принимая во внимание, что в последние годы во всем мире наблюдается дефицит поставок гатифлоксацина в виде препаратов с подтвержденным качеством, руководителям исследования STREAM, обсервационных исследований и программ пришлось заменить этот препарат моксифлоксацином в высокой дозе. Это привело к увеличению общей стоимости режима, причем расходы на моксифлоксацин, как правило, составляют около половины общих расходов на препараты, хотя в последнее время его стоимость снизилась за счет появления непатентованных препаратов. Для применения настоящего руководства на национальном уровне необходимо обеспечить наличие достаточного количества вышеуказанных препаратов в целях удовлетворения спроса и недопущения дефицита. Дозировки всех препаратов, применяемых в коротком режиме, следует назначать в соответствии с рекомендациями исследования STREAM *(61)*. Наряду с обновлением руководства в 2018 г. ГРР также пересмотрела схемы дозировок для взрослых и детей (см. приложение 2).

В ходе исследования STREAM ЛНН проводилось персоналом медицинского учреждения, членами семьи пациента или другими членами местного сообщества в зависимости от местной ситуации. Существуют указания на то, что умершие участники исследования менее строго придерживались режима лечения, чем остальные участники. Для оказания пациентам помощи в завершении короткого режима лечения МЛУ-ТБ предлагается проводить ЛНН с поддержкой пациентов. В этом контексте на фоне появления все более убедительных доказательств эффективности цифровых технологий, помогающих соблюдать режим лечения (например, лечение с видеоподдержкой), определенную роль могут сыграть подходы, ориентированные на интересы пациента *(29)*. Кроме того, в странах, где применяется короткий режим, необходимо создать и использовать аМБЛ для выявления подозреваемых или подтвержденных НР или случаев токсичности препаратов, реагирования на подобные ситуации и сообщения о них *(7, 11)*. ВОЗ опубликовала программу применения аМБЛ, в которой содержится информация о внедрении этой системы. Среди контролируемых аМБЛ элементов лечения пациентов с МЛУ-ТБ на коротком режиме важно отметить аудиометрию, необходимую для определения уровня слуха и каких-либо его нарушений на момент начала лечения, а также мониторинга ухудшения слуха в ходе лечения.

При использовании короткого режима ГРР рекомендует:

1) врачу и пациенту принимать совместное решение о выборе между коротким и

длительным режимом;

2) перед началом лечения уделять особое внимание ТЛЧ к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, а также по возможности к другим компонентам режима (например, ТЛЧ к пиразинамиду или анализ на мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду и этионамиду);
3) заменять канамицин на амикацин (на основе данных о сравнительной эффективности этих двух инъекционных препаратов, см. вопрос PICO № 2 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) в разделе 2);
4) соблюдать прочие критерии исключения.

Меньшая продолжительность 9–12-месячного режима является основным преимуществом для пациента. Она повышает вероятность завершения лечения и более раннего возвращения пациента к работе и социальной активности. Ожидается, что более низкая стоимость короткого режима для пациентов и служб здравоохранения будет способствовать обеспечению справедливости за счет выделения ресурсов, достаточного для обслуживания большего числа пациентов. Эти преимущества должны быть уравновешены с недостатками данного содержащего инъекционные препараты режима в сравнении с более новыми подходами к лечению.

Мониторинг и оценка

В процессе лечения пациенты с МЛУ-ТБ, находящиеся на коротком режиме, должны проходить мониторинг согласно графикам соответствующих клинических и лабораторных тестов, которые были успешно применены в полевых исследованиях. Также при наличии возможности важно вести мониторинг пациентов на предмет рецидивов после завершения лечения. Промежуточные результаты исследования STREAM показали, что в экспериментальной группе рецидивы наблюдались в 3,3% случаев, что выше результатов обсервационных исследований. Однако в окончательных результатах исследования STREAM не был продемонстрирован статистически значимый более высокий показатель реверсии культуры, рецидива или отсутствия конверсии культуры у пациентов, находившихся на коротком режиме.

Наряду с контролем результатов лечения для обеспечения надлежащих мероприятий, оперативного реагирования на НР и приемлемого уровня мониторинга должен применяться механизм аМБЛ ВОЗ. Сохраняется рекомендация о проведении электрокардиографии, особенно у пациентов, получающих моксифлоксацин в дозировке 800 мг/сут. Кроме того, должна быть возможность проведения аудиометрии.

Обнаруженные методом MDRTB*sl* мутации, вызывающие устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, следует рассматривать как противопоказание для назначения короткого режима. Аналогичным образом противопоказанием для использования короткого режима является одновременное наличие обоих мутаций *inh*A и *kat*G. Также критерием исключения считается устойчивость к пиразинамиду (или любому другому компоненту короткого режима), определенная с использованием надежного ТЛЧ. Однако в настоящее время не существует одобренного быстрого теста на чувствительность к пиразинамиду. Поскольку получение результата фенотипического ТЛЧ (там, где оно доступно) может занять несколько недель, этот тест не является обязательным условием для начала лечения. Пациенты могут начать лечение в коротком режиме до получения результатов ТЛЧ к пиразинамиду. Если в итоге результат теста продемонстрирует устойчивость к какому-либо компоненту короткого режима лечения МЛУ-ТБ, лечащий врач должен принять решение о переходе на длительный режим лечения МЛУ-ТБ на основе ответа пациента на лечение и других факторов.

Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии

Рекомендация

5.1. У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа). Желательно повторять посевы мокроты ежемесячно.

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к следующему вопросу в формате PICO (см. приложение 1).

Вопрос PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). Приведет ли мониторинг с ежемесячным посевом культуры в дополнение к микроскопии мазка у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на коротком или длительном режимах, составленных в соответствии с указаниями ВОЗ, к более эффективному выявлению отсутствия ответа на лечение?

Предыдущие исследования показали, что ежемесячный посев культуры является оптимальной стратегией для максимально раннего выявления случаев отсутствия ответа на лечение. В 2011 г. ВОЗ условно рекомендовала его в качестве предпочтительного подхода *(2, 68, 69)*. Предполагается, что после обзора и анализа фактических данных по этому вопросу рекомендация ВОЗ 2011 г. будет сохранена в текущем виде *(2)*. За истекший период в глобальных масштабах произошли значительные изменения в практике лечения МЛУ-ТБ, включая повсеместное распространение фторхинолонов следующего поколения, бедаквилина и линезолида, тенденцию к удлинению интенсивной фазы и широкое применение короткого режима. Эти изменения могут повлиять на скорость и устойчивость конверсии культуры в поддерживающей фазе, когда данный вопрос в формате PICO имеет наибольшее значение.

Достижение устойчивой бактериологической конверсии положительного результата в отрицательный широко используется для оценки ответа на лечение как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого ТБ. Посев культуры является более точным тестом для бактериологического подтверждения ТБ, чем прямая микроскопия мокроты и других биологических образцов. Посев культуры также способствует проведению фенотипического ТЛЧ, которое является одним из важнейших элементов диагностики ТБ. Тем не менее для выполнения посева культуры требуется эффективная организация материально-технического обеспечения и хорошо оборудованная лаборатория, в которой созданы условия для ограничения перекрестного загрязнения, обеспечения надлежащего роста бактерий и соответствия другим стандартам качества. Помимо потребностей в ресурсах, получение результатов посева культуры занимает значительное время – недели или даже месяцы, что заметно отличается от относительной оперативности результата прямой микроскопии (хотя при этом микроскопия не может подтвердить жизнеспособность микобактерий). Хотя молекулярные методы сегодня обеспечивают быструю и надежную диагностику, они не могут заменить собой посев культуры или микроскопию в целях мониторинга бактериологического статуса во время лечения.

Фактические данные, использованные для изучения дополнительных преимуществ посева культуры перед микроскопией мазков мокроты и оптимальной частоты мониторинга, были получены из подмножества ИДП, предоставленных ВОЗ со стороны ЮАР для пересмотра

руководства 2018 г. Всего массив данных из ЮАР охватывал 26 522 пациента. 22 760 записей из этого числа были исключены из массива данных по следующим причинам: 11 236 пациентов умерли или были потеряны для последующего наблюдения; 698 успешно вылечились, но проходили лечение на протяжении менее 17,5 месяцев; у 1357 пациентов были задокументированы менее шести образцов культуры; у 1632 не был задокументирован базовый образец культуры; 2502 имели отрицательные результаты посева культуры на момент начала лечения; у 2920 пациентов на момент начала лечения наблюдались отрицательные результаты микроскопии мазка мокроты или такие результаты отсутствовали; у 2415 отсутствовали данные по мазкам, сопоставимые с данными по культуре. Таким образом для ответа на вопрос PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) в выборке остались 3762 пациента с МЛУ/РУ-ТБ (1,8% из них – дети в возрасте <15 лет), находившиеся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ в период с 2010 по 2015 г., по которым существуют данные ежемесячной микроскопии мазка и посева культуры на протяжении всего периода лечения. Около 60% этих пациентов имели ВИЧ-положительный статус. Главный вопрос, изученный в ходе анализа, заключался в том, какой из вариантов исследований (ежемесячный посев культуры, ежемесячная микроскопия мазка или посев культуры раз в 2 месяца) необходим для того, чтобы не пропустить неэффективное лечение у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Кроме того, было проведено обсуждение вероятности неэффективного лечения у пациентов с отсутствием конверсии культуры по истечении 6 месяцев или более (см. в разделе «Практические аспекты» и таблице 5.1). Эти данные не позволяют обнаружить приобретение (амплификацию) дополнительной лекарственной устойчивости, а также не могут напрямую указать на то, оказывает ли частота проведения посева культуры / микроскопии мазка одинаковое воздействие на неэффективное лечение у пациентов на 9–12-месячном коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, о чем упоминается в первоначальном вопросе PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.).

В ходе МА-ИДП было проведено сравнение: i) эффективности двух методов с точки зрения чувствительности/специфичности, и ii) посева культуры раз в 1 и 2 месяца для оценки минимальной частоты исследований, необходимой для того, чтобы любой пересмотр лечения проводился без излишних задержек. Основной задачей анализа было сравнение эффективности двух методов тестирования с точки зрения прогнозирования неэффективного лечения или рецидива.

Основные результаты анализа заключались в том, что ежемесячный посев культуры имеет более высокую чувствительность по сравнению с ежемесячной микроскопией мазка (0,93 против 0,51), но несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,99). Аналогичным образом чувствительность ежемесячного посева культуры оказалась намного выше, чем при проведении исследования раз в 2 месяца (0,93 против 0,73), но показала несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,98). При ежемесячном посеве культуры (по сравнению только с микроскопией мазка мокроты) количество выявленных пациентов с истинно положительным бактериологическим результатом увеличилось на 13 пациентов из 1000, а число ложноотрицательных результатов снизилось на 13 пациентов из 1000. Напротив, ежемесячный посев культуры, согласно оценкам, приводит к снижению числа истинно отрицательных результатов на 17 пациентов из 1000 и ложноположительных результатов неэффективного лечения – на 17 пациентов из 1000; подобный эффект подразумевает возможность продления лечения в случае ложноположительного или пропущенного истинно отрицательного результата. Учитывая, что взятие мокроты и многих других биологических образцов во многих программах, как правило, является неинвазивной и рутинной практикой, дополнительные неудобства для пациента и программ представляются относительно небольшими. При повторе исследований с ежемесячным интервалом маловероятно, что один ложноположительный результат теста причинит пациенту вред, поскольку решения о лечении обычно принимаются на основе по крайней мере двух последовательных положительных результатов (что означает стабильную положительность или реверсию), а эффект одного ложного результата продлится всего 1 месяц, до получения результата повторного теста.

При применении посева культуры общие шансы на неэффективное лечение стабильно росли с каждым дополнительным месяцем без бактериологической конверсии и составили от 3,6 в конце первого месяца до 45 на восьмом месяце лечения (таблица 5.1). При этом в условиях мониторинга с помощью микроскопии мазка мокроты или посева культуры не было обнаружено какой-либо конкретной точки отсечения, служащей надежным маркером неэффективности режима, при достижении которой резко возрастала бы вероятность неэффективного лечения. Таким образом предельная точка для изменения режима зависит от желания лечащего врача минимизировать риск неэффективного лечения – в частности, сократить риск от продления неэффективного режима.

Таблица 5.1. Общее отношение шансов (95%-ные ДИ) неэффективного лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ без конверсии мокроты в конце каждого последующего месяца лечения по сравнению с пациентами с конверсией мокроты. Данные МА-ИДП (ЮАР, N=3762) для вопроса PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.), с группировкой по использованным методам тестирования

Общее отношение Шансов	Месяц							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посев культуры	**3,6**	**4,1**	**5,2**	**7,4**	**10,3**	**16,4**	**24,7**	**44,5**
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,8)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Микроскопия мазка	**1,9**	**2,7**	**3,2**	**4,2**	**6,8**	**10,4**	**16,5**	**28,9**
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

Точность теста была оценена как умеренная, и ГРР пришла к выводу о том, что в нормальных условиях посев культуры всегда будет более чувствительным тестом для определения положительного бактериального статуса, чем микроскопия мазка мокроты. При этом общее качество фактических данных было оценено как низкое. Наблюдаемые эффекты могут различаться у пациентов или групп населения с характеристиками, заметно отличающимися от включенных в анализ, такими как низкая распространенность ВИЧ-инфекции, детский возраст, внелегочные формы ТБ или нахождение на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ. Клинические характеристики 3762 включенных в анализ пациентов имели очень большое сходство с характеристиками 22 760 исключенных пациентов, хотя у первых был несколько ниже шанс иметь сопутствующую ВИЧ-инфекцию, опыт предшествующего лечения или лекарственную устойчивость к препаратам второго ряда. При этом доля неэффективного лечения у включенных в анализ пациентов составила всего 3% по сравнению с 12,7% у исключенных из анализа пациентов.

Особенности применения в подгруппах

Данная рекомендация применима к любому длительному режиму независимо от количества используемых препаратов группы A, B или C и присутствия или отсутствия инъекционной (интенсивной) фазы. ГРР считает, что полученные результаты могут применяться и к другим основным подгруппам пациентов.

Пациенты в возрасте <15 лет с МЛУ/РУ-ТБ составили менее 2% от МА-ИДП, проанализированного для ответа на вопрос № 7 PICO (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). Дети младшего

возраста обычно не могут спонтанно выделить достаточное количество мокроты для постановки бактериологического диагноза (у многих из них, как правило, отрицательные результаты микроскопии мазка мокроты). У таких пациентов посев культуры может оказаться более чувствительным способом обнаружения жизнеспособных бацилл ТБ, даже если в мокроте или других образцах присутствует очень малое количество микроорганизмов, не превышающее порог обнаружения при прямой микроскопии. У детей, которые не умеют отхаркиваться, тем не менее возможно взятие образцов желудочного аспирата или индуцированной мокроты, но ежемесячное повторение таких тестов может оказаться неприемлемым.

Внелегочные формы ТБ обычно характеризуются олигобациллярностью, поэтому биологические образцы могут содержать небольшое или нулевое количество бацилл. В таких ситуациях вероятность обнаружить стойкое заболевание при использовании посева культуры выше, хотя сбор образцов часто бывает проблематичным. В подобных случаях все же следует проводить прямую микроскопию, так как она позволяет определить положительный результат намного быстрее, чем посев культуры.

ВИЧ-отрицательные пациенты с ТБ обычно имеют большее количество бактерий в мокроте, что повышает вероятность их обнаружения с помощью микроскопии мазка. В подобной ситуации можно предполагать, что разница в чувствительности теста между мазком и посевом будет менее выраженной, так как подпороговое количество бактерий будет обнаруживаться у меньшего числа пациентов. Однако по результатам предыдущих исследований массивов данных из различных локаций с низкой распространенностью ВИЧ-позитивности ВОЗ уже в 2011 г. рекомендовала совместное использование микроскопии и посева, желательно каждый месяц.

Пациенты на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ имеют гораздо меньшую продолжительность интенсивной фазы и лечения в целом. На начальном этапе они получают семь препаратов и при условии полного соответствия критериям включения/исключения обычно отличаются более благоприятным прогнозом по сравнению с другими пациентами с МЛУ-ТБ. Таким образом программы могут принимать во внимание, что пациентам на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ для мониторинга может потребоваться менее частый посев культуры или даже полное отсутствие этого теста. Несмотря на то, что текущий анализ не включал в себя пациентов на коротких режимах лечения, ГРР предлагает программам, применяющим такие режимы, чаще применять посев культуры – особенно после интенсивной фазы – для подтверждения бактериологического излечения у пациентов, завершивших лечение без признаков неэффективного лечения. Любые признаки рецидива после прекращения лечения также следует исследовать с помощью микроскопии мазка мокроты, посева культуры и ТЛЧ.

Практические аспекты

Для правильной диагностики ТБ в лабораториях необходимы образцы мокроты хорошего качества. Кроме того, лаборатории должны располагать достаточными возможностями для обеспечения качества, безопасности и эффективности услуг, предоставляемых клиентам, образцы которых подвергаются анализу, а также обеспечения безопасности лабораторного персонала, пациентов и посетителей *(70)*. Некоторые страны испытывают трудности с внедрением и обеспечением качества посева мокроты, что негативно сказывается на данной рекомендации, поскольку она зависит от доступности лабораторий с гарантированным качеством, осуществляющих посев культуры ТБ. Результаты микроскопии мазка и посева также зависят от качества мокроты, поэтому следует позаботиться о получении надлежащих образцов и транспортировать их в лабораторию с соблюдением стандартных процедур для поддержания жизнеспособности бацилл, чтобы получить истинный результат посева.

В программных условиях врач, лечащий пациентов с МЛУ-ТБ, обычно руководствуется не

только бактериологическими тестами, но и маркерами ответа на лечение или прогрессирования заболевания, такими как общее состояние пациента, прибавка веса с течением времени, исчезновение проявлений заболевания, анализ крови и результаты визуальной диагностики (например, рентгенографии грудной клетки). Потенциальное применение анализа Xpert MTB/RIF для мониторинга ответа на лечение еще не регламентировано *(71, 72)*.

Для проведения более частых посевов культуры необходимо наращивание ресурсов как лабораторий, проводящих тесты, так и самих пациентов, которым, возможно, придется тратить больше времени на посещение медицинских учреждений, а иногда и платить за анализы. Для обеспечения приемлемого уровня услуг и оказания помощи, ориентированной на пациента, необходимо учитывать оценки и предпочтения пациентов. Расширение мониторинга не должно осуществляться за счет чрезмерной нагрузки на лабораторные службы или нарушение принципа справедливости в области здравоохранения путем отбора ресурсов у других важных компонентов программы.

Мониторинг и оценка

Результаты посева культуры и микроскопии мазка пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, необходимо вносить в реестр лечения ТБ препаратами второго ряда, а также в соответствующие лабораторные журналы *(12)*. Иногда эти реестры могут входить в состав электронной лабораторной системы или системы информации о пациентах, что значительно облегчает многопользовательский доступ к данным в режиме реального времени и может способствовать снижению количества ошибок. Важно, чтобы руководитель программы оценил записи в реестре лечения ТБ препаратами второго ряда на предмет полноты тестирования с использованием посева культуры и микроскопии мазков мокроты, любых расхождений между этими двумя видами анализов, а также единообразия решений об изменении режима или утверждении результата лечения (например, присутствует ли достаточное количество отрицательных результатов посева культуры для того, чтобы классифицировать случай как вылеченный). Такие показатели эффективности, как уровень контаминации образцов, сроки выполнения анализов и доля посевов культуры, проведенных без регистрации результатов в системе информации о пациентах, помогают повысить качество медицинской помощи. В случае повторного положительного результата посева культуры важно повторить анализ на чувствительность или устойчивость к препарату.

Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на лечении противотуберкулезными препаратами второго ряда

Рекомендация

6.1. Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и ЛУ-ТБ, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступать к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения (настоятельная рекомендация, очень низкая степень качества фактических данных).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к одному вопросу в формате PICO (см. приложение 1):

Вопрос PICO № 6 (ЛУ-ТБ, 2011 г.). Увеличит или снизит вероятность излечения или иного результата использование препаратов с частично совпадающей и потенциально взаимоусиливающей токсичностью по сравнению с их избеганием у пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-устойчивым ТБ, получающих антиретровирусную терапию[29]?

Для оценки результатов лечения пациентов с параллельным применением АРТ и противотуберкулезных препаратов второго ряда были проанализированы данные 10 исследований *(73–82)* . Данные РКИ среди них отсутствовали. Индивидуальные данные пациентов были доступны для 217 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, 127 из которых находились на АРТ. Степень качества фактических данных отдельных обсервационных исследований варьировалась от низкой до очень низкой.

Сводные результаты

Объединенные ИДП, полученные на основе долгосрочных когортных исследований, показали более низкий риск летального исхода и более высокую вероятность излечения и исчезновения признаков и симптомов ТБ у пациентов, находившихся на АРТ, по сравнению с пациентами, не применявшими эту терапию (низкая степень качества фактических данных). Качество фактических данных по другим результатам, имеющим решающее или важное значение при принятии решений (например, СНР на препараты второго ряда для лечения ЛУ-ТБ, конверсия мазка мокроты или посева культуры, взаимодействие АРТ с противотуберкулезными препаратами и отказ от лечения), было очень низким. Имеющиеся

[29] Результаты, рассматриваемые при изучении данного вопроса, включали в себя следующие: 1. Излечение (неэффективное лечение). 2. Своевременное начало надлежащего лечения. 3. Недопущение приобретения или амплификации лекарственной устойчивости. 4. Выживаемость (смерть от ТБ). 5. Отсутствие заболевания после лечения, устойчивое излечение (рецидив). 6. Контроль за пациентом с ТБ для соблюдения режима лечения (отказ от лечения или его прерывание вследствие несоблюдения режима). 7. Охват населения или доступ к надлежащему лечению лекарственно-устойчивого ТБ. 8. Конверсия мазка или культуры в ходе лечения. 9. Ускоренное определение лекарственной устойчивости. 10. Предотвращение ненужного лечения МЛУ-ТБ. 11. Охват населения или доступ к диагностике лекарственно-устойчивого ТБ. 12. Профилактика или прекращение передачи лекарственно-устойчивого ТБ другим людям, в том числе другим пациентам и медицинским работникам. 13. Минимально возможный период лечения. 14. Снижение токсичности и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. 15. Стоимость для пациента, включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как расходы на транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью. 16. Исчезновение признаков и симптомов ТБ; возможность возвращения к привычному образу жизни. 17. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с препаратами для лечения других заболеваний. 18. Стоимость для программы борьбы с ТБ (см. также приложение 1).

данные не позволили оценить ряд других представляющих интерес результатов, а именно: недопущение приобретения дополнительной лекарственной устойчивости, предотвращение передачи ТБ, стойкое излечение без рецидивов, определение оптимальной продолжительности лечения МЛУ-ТБ, недопущение ненужного лечения МЛУ-ТБ, снижение затрат и улучшение доступа населения к надлежащему лечению.

Выгоды

Настоятельная рекомендация в пользу использования АРТ частично основана на косвенных фактах ее применения у любых пациентов с активной формой ТБ, при котором был продемонстрирован значительный положительный эффект и очень высокая смертность при отсутствии АРТ *(83)*, особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом (количество клеток CD4 <50 ед./мм^3) *(84, 85)*. В отсутствие других конкретных данных по пациентам с ЛУ-ТБ, получающим противотуберкулезные препараты второго ряда, решение о времени начала АРТ не должно отличаться от подхода, применяемого к ВИЧ-положительным пациентам с лекарственно-чувствительным ТБ. Таким образом АРТ следует начинать независимо от количества клеток CD4, как только пациент адаптируется к противотуберкулезному лечению. В идеальной ситуации этот срок составляет от 2 до 8 недель после начала противотуберкулезного лечения *(83, 86)*.

Риски

Успешное выполнение этой рекомендации будет зависеть от увеличения числа медицинских работников, специально обученных лечению ВИЧ и ЛУ-ТБ, а также от межлекарственного взаимодействия. Вероятно, потребуется существенное увеличение объемов лечения и его доступности для пациентов, а также дополнительная поддержка для обеспечения приверженности лечению. Необходимость повышения интеграции лечения пациентов с ВИЧ и ТБ в целях эффективного ведения пациентов, оперативной оценки НР и контроля за пациентами на всем протяжении лечения потребует дополнительных ресурсов. При публикации настоящего руководства в него была включена полезная для пользователей таблица НР, одновременно вызываемых антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами, которые предположительно способны взаимодействовать друг с другом. Обновленная информация о межлекарственном взаимодействии между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами теперь доступна и в интернете *(35)*.

Оценки и предпочтения

При оценке большее значение придавалось таким результатам, как профилактика ранней смерти и передачи ТБ, а меньшее – ресурсам, необходимым для обеспечения доступности АРТ для всех ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ.

Раздел 7. Хирургическое лечение пациентов с МЛУ-ТБ

Рекомендация

7.1. В отношении пациентов с РУ-ТБ или МЛУ-ТБ одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция) (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к одному вопросу в формате PICO (см. приложение 1):

Вопрос PICO № 4 (ЛУ-ТБ, 2016 г.). Могут ли два нижеследующих вмешательства (задержка начала лечения и избирательная хирургия) привести к излечению и другим результатам у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ[30]?

Хирургические вмешательства применялись для лечения больных ТБ еще до появления химиотерапии. Во многих странах они до сих пор остаются одним из вариантов лечения ТБ. Сегодня, на фоне неоднозначных перспектив лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, которое во многих ситуациях осуществляется в ненадлежащих режимах, и риска серьезных осложнений, операции на легких вновь начинают рассматриваться как способ уменьшить количество легочной ткани с трудноизлечимой патологией, снизить бактериальную нагрузку и тем самым улучшить прогноз пациента. В процессе анализа данного вопроса использовался МА-ИДП для оценки эффективности различных форм избирательной хирургии в качестве дополнения к комбинированной химиотерапии МЛУ-ТБ *(87)*, а также систематический обзор и метаанализ на уровне отдельных исследований *(88)* (онлайн-приложение 7; [ЛУ-ТБ, 2016 г.]). От авторов 26 когортных исследований, принимавших участие в сборе индивидуальных данных взрослых пациентов (ИДВП), были получены демографические, клинические, бактериологические и хирургические данные, а также результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ *(42)*. Обобщенный в таблицах GRADE анализ охыватывает три уровня, на которых успешные результаты лечения (например, излечение и завершение терапии) сравниваются с различными комбинациями неэффективного лечения, рецидива, смерти пациента и потери для последующего наблюдения. Были подготовлены два комплекта таких таблиц, описывающих i) частичную резекцию легких и ii) пневмонэктомию.

Метаанализ на уровне отдельных исследований, в ходе которого изучались все виды хирургических вмешательств, показал статистически значимое улучшение показателей излечения и успешного завершения лечения у пациентов, которым была сделана операция. Тем не менее при метаанализе ИДВП, подвергшихся частичной резекции легкого или более радикальной пневмонэктомии по сравнению с пациентами, не получавшими хирургического лечения, пациенты с частичной резекцией легкого продемонстрировали статистически значимые более высокие показатели успешного лечения. У перенесших пневмонэктомию пациентов результаты оказались не лучше, чем у тех, кто не получал хирургического лечения. Прогноз был лучше у тех пациентов, которым частичная резекция легкого проводилась после конверсии культуры. Подобный эффект не наблюдался у пациентов, перенесших пневмонэктомию. Эти данные содержат ряд важных оговорок. Вероятно, они в

[30] Результаты приведены в приложении 1. Они включают в себя: 1. Излечение / завершение лечения. 2. Конверсия культуры по истечении 6 месяцев. 3. Неэффективное лечение. 4. Рецидив. 5. Выживаемость (или летальный исход). 6. Нежелательные реакции (тяжесть, тип, класс органов). 7. Приверженность лечению (или прерывание лечения вследствие несоблюдения режима).

значительной степени необъективны, поскольку хирургическое вмешательство проводилось только у пациентов, признанных операбельными. В ИДВП отсутствуют данные о пациентах с сочетанной ВИЧ-инфекцией, подвергшихся резекции легкого. В связи с этом оценка эффективности хирургии у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ оказалась невозможной. Показатели смертности среди прооперированных пациентов и пациентов, получавших только химиотерапию, не имели значительных отличий. Однако данные результаты могут быть необъективными, поскольку пациенты, которым была назначена операция, имели намного более высокие риски летального исхода в случае отсутствия хирургического лечения.

Особенности применения в подгруппах

Предполагается, что сравнительные преимущества хирургического лечения в значительной степени зависят от целевых подгрупп населения. Проведенный анализ не позволил четко определить тип пациента, способного получить максимальную выгоду от данного вмешательства, или тип вмешательства, способный принести наибольшую пользу. Ожидается, что для среднего пациента, признанного операбельным, эффект будет умеренным. Шансы на успешный результат операции у пациентов с ШЛУ-ТБ были статистически значимо ниже по сравнению с другими пациентами (СОШ 0,4; 95%-ный ДИ 0,2–0,9). Вероятно, этот эффект является необъективным, поскольку у пациентов, перенесших операцию, могли присутствовать и другие факторы предрасположенности к худшему результату, внести поправку на которые не представляется возможным.

Практические аспекты

Частичная резекция легких у пациентов с МЛУ-ТБ должна рассматриваться только при тщательном отборе кандидатов и наличии хорошей хирургической базы и подготовленных опытных хирургов.

Мониторинг и оценка

Показатели смертности в ИДП прооперированных пациентов и пациентов, получавших только химиотерапию, не имели значительных отличий. Объем данных о НР, хирургических осложнениях или долгосрочных последствиях (часть которых могла оказаться фатальной) был недостаточным для проведения полноценного анализа. Несмотря на неизвестный масштаб интраоперационных осложнений, ГРР предположила, что в конечном итоге хирургическое вмешательство приносит пользу.

Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ

Рекомендации

8.1. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование по вопросам о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных).

8.2. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения[31], в сочетании с выбором подходящего варианта приема лечения[32] (условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных).

8.3. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения (дополняющих и не исключающих друг друга):

a) отслеживание хода лечения[33] и/или цифровой мониторинг приема препаратов[34] (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);

b) материальная поддержка пациента[35](условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);

c) психологическая поддержка пациента[36](условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных);

d) обучение персонала[37](условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных).

8.4. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения:

a) ЛНН, проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения (условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных).

b) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с

---

31 Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, включают в себя меры социальной поддержки, в том числе материальную поддержку (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсацию транспортных расходов), психологическую поддержку, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровые медицинские коммуникации, такие как СМС или телефонные звонки), мониторинг приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

32 Варианты лечения включают в себя ЛНН, лечение под эпизодическим контролем, ЛВН или лечение без наблюдения.

33 К способам отслеживания хода лечения относятся коммуникации с пациентом, в том числе на дому или посредством СМС и телефонных (голосовых) звонков.

34 Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с препаратами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с препаратами.

35 Материальная поддержка может иметь продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продовольственные корзины, дополнительное питание, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода, связанной с заболеванием.

36 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

37 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за соблюдением режима лечения, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминаний.

ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

c) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежащей организации и осуществления силами поставщиков медицинских услуг и пациентов (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

8.5. Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации (условная рекомендация, очень низкая степень качества фактических данных).

8.6. Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения (условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к трем вопросам в формате PICO (см. приложение 1).

Вопрос PICO № 10 (ЛЧ-ТБ, 2017 г.). Приведут ли какие-либо вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с ТБ[38]?

Вопрос PICO № 1 (ЛУ-ТБ, 2011 г.). Приведет ли амбулаторное лечение пациентов с МЛУ-ТБ к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов по сравнению со стационарным лечением[39]?

Вопрос PICO № 11 (ЛЧ-ТБ, 2017 г.). Приведет ли децентрализованное лечение и уход к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с МЛУ-ТБ[40]?

Контроль за лечением. В настоящее время ВОЗ определяет ЛНН как любое лицо, в режиме реального времени контролирующее прием препаратов пациентом. Этот контролер не обязательно должен быть медицинским работником: он может быть другом, родственником или непрофессиональным работником, выполняющим роль куратора или

---

38 Результаты приведены в приложении 1. Они включают в себя: 1. Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения). 2. Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неэффективное лечение, рецидив, выживаемость / летальный исход. 3. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов). 4. Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как расходы на транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью). 5. Стоимость для служб здравоохранения.

39 Результаты приведены в приложении 1. Они включают в себя: 1. Излечение (неэффективное лечение). 2. Своевременное начало надлежащего лечения. 3. Недопущение приобретения или амплификации лекарственной устойчивости. 4. Выживаемость (смерть от ТБ). 5. Отсутствие заболевания после лечения, устойчивое выздоровление (рецидив). 6. Контроль за пациентом с ТБ для соблюдения режима лечения (отказ от лечения или его прерывание вследствие несоблюдения режима). 7. Охват населения или доступ к надлежащему лечению лекарственно-устойчивого ТБ. 8. Конверсия мазка или культуры в ходе лечения. 9. Ускоренное определение лекарственной устойчивости. 10. Предотвращение ненужного лечения МЛУ-ТБ. 11. Охват населения или доступ к диагностике лекарственно-устойчивого ТБ. 12. Профилактика или прекращение передачи лекарственно-устойчивого ТБ другим людям, в том числе другим пациентам и медицинским работникам. 13. Минимально возможный период лечения. 14. Снижение токсичности и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. 15. Стоимость для пациента, включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как расходы на транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью. 16. Исчезновение признаков и симптомов ТБ; возможность возвращения к привычному образу жизни. 17. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими препаратами 18. Стоимость для программы борьбы с ТБ.

40 Результаты приведены в приложении 1. Они включают в себя: 1. Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения). 2. Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неэффективное лечение, рецидив, выживаемость / летальный исход. 3. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов). 4. Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости. 5. Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как расходы на транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью. 6. Стоимость для служб здравоохранения.

помощника при лечении. Лечение под контролем также может осуществляться путем видеонаблюдения в режиме реального времени или записи видео. Однако в настоящем документе под ЛНН понимается лечение, осуществляемое под непосредственным контролем другого человека. В различных исследованиях применялись разные определения приверженности лечению, но в целом под соблюдением режима лечения подразумевался прием >90% препаратов в условиях непосредственного контроля со стороны другого человека.

Систематический обзор, проведенный для нужд настоящего руководства, был основан на обобщении данных РКИ *(89–96)* и обсервационных исследований *(97–110)*, причем предпочтение отдавалось результатам РКИ. В ходе обзора было проведено сравнение ЛНН и СЛ, осуществлявшихся в рамках стандартной практики лечения ТБ без какой-либо дополнительной поддержки. ЛНН могло осуществляться медицинским работником, членом семьи или местного сообщества либо на дому у пациента, либо в его местном сообществе, либо в поликлинике. Как правило, ЛНН осуществлялось ежедневно. ГРР сосредоточила основное внимание на данных РКИ, полученных в ходе систематического обзора. В случае ограниченного объема или отсутствия данных РКИ проводилось изучение и публикация результатов обсервационных исследований. Тем не менее интерпретировать параллели между ними необходимо с осторожностью ввиду ограниченности обсервационных данных, в которых совпадения сопряжены с различными факторами. Например, в неконтролируемых обсервационных исследованиях пациентам с более тяжелой формой ТБ или более высоким риском несоблюдения режима лечения чаще назначалось ЛНН, а пациентам с более легкой формой ТБ или меньшим риском несоблюдения – СЛ. То же самое может относиться к выбору места проведения ЛНН, лица, осуществляющего ЛНН, или других вмешательств в когортных исследованиях.

При сравнении ЛНН без дополнительных вмешательств и СЛ пациенты, находившиеся на ЛНН, демонстрировали лучшие показатели успеха лечения, соблюдения режима лечения и конверсии мокроты по истечении 2 месяцев, а также имели несколько более низкие показатели потери для последующего наблюдения и приобретенной лекарственной устойчивости. При этом у пациентов, находившихся на ЛНН, отмечалась несколько более высокая частота рецидивов. ГРР сочла, что в целом фактические данные не позволяют сделать последовательный вывод о четком преимуществе ЛНН над СЛ или наоборот. Тем не менее они показали, что некоторые подгруппы пациентов (например, ЛЖВ, больные ТБ) с дополнительными факторами, отрицательно влияющими на приверженность лечению, вероятно, выиграют от ЛНН больше, чем другие пациенты; кроме того, определенные типы осуществления ЛНН (например, определенные места проведения или лица, осуществляющие ЛНН), вероятно, будут эффективнее прочих. Фактические данные также показали, что вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения (например, различные комбинации обучения пациентов, обучения персонала, материальной поддержки, психологической поддержки, отслеживания хода лечения и мониторинга приема препаратов), в сочетании с ЛНН или СЛ позволили значительно улучшить результаты лечения по сравнению с ЛНН или СЛ без дополнительных мероприятий (*см. ниже*). Для изучения результатов ЛНН и СЛ среди ВИЧ-положительных пациентов с ТБ были доступны только когортные исследования *(111–127)*, причем многие из них были проведены до изобретения АРТ или вскоре после внедрения первых протоколов АРТ у ВИЧ-положительных пациентов с ТБ *(123–126)*. Как указывалось выше, ЛНН могли проводить самые разные люди в самых различных условиях, включая дом пациента и поликлинику; иногда на начальной интенсивной фазе лечения ЛНН проводилось в условиях стационара. В нескольких исследованиях предусматривались стимулы и дополнительные возможности для пациентов либо ЛНН проводилось только лицам с более высоким риском потери для последующего наблюдения. ВИЧ-положительные пациенты с ТБ, находившиеся на СЛ, демонстрировали более низкие показатели успешного лечения, завершения лечения и излечения. У них наблюдались более высокие показатели смертности, неэффективного лечения и потери для последующего наблюдения. Фактические данные показали, что ВИЧ-

положительные пациенты с ТБ, рассматриваемые как подгруппа, получают больше пользы от ЛНН, чем обычные пациенты с ТБ, и что ВИЧ-положительным пациентам с ТБ не рекомендуется СЛ без дополнительных мероприятий. ЛНН может иметь значительное преимущество перед СЛ в этой когорте по таким причинам, как повышенная вероятность межлекарственных взаимодействий и более тяжелая форма заболевания. В ходе систематического обзора также были изучены результаты ЛНН и СЛ у пациентов с МЛУ-ТБ. Однако когортное исследование *(114)* дало весьма ограниченные данные. У пациентов с МЛУ-ТБ, находившихся на СЛ, были отмечены более высокие показатели смертности и несоблюдения режима и более низкие показатели завершения лечения по сравнению с пациентами, находившимися на ЛНН, хотя эти различия были незначительными.

Лицо, осуществляющее ЛНН. Для изучения влияния лиц, осуществляющих ЛНН, по сравнению с влиянием СЛ были доступны материалы РКИ *(91, 93–95)* и обсервационных исследований *(98, 99, 102, 104, 109, 112, 117, 119, 120, 122, 123, 127)*. Эти лица были сгруппированы по следующим признакам: медицинские работники, непрофессиональные работники и члены семей. Группа медицинских работников была разнообразной и включала в себя персонал, работающий на различных уровнях систем здравоохранения и прошедший медицинскую подготовку. К медицинским работникам могли относиться медсестры, врачи или прошедшие обучение общинные медицинские работники. Группа непрофессиональных работников также была разнообразной и могла включать в себя учителей, общинных волонтеров или народных целителей. При ЛНН, осуществляемом непрофессиональными работниками, были отмечены более высокие показатели успешного лечения и излечения и несколько более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с СЛ. Пациенты, получавшие ЛНН под наблюдением члена семьи, имели более высокие показатели успешного лечения и более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с пациентами, практиковавшими СЛ. ЛНН под наблюдением медицинского работника имело более высокие показатели излечения и соблюдения режима лечения, а также более низкие показатели рецидива и приобретения лекарственной устойчивости по сравнению с СЛ. В ходе анализа также было рассмотрено влияние на результат лечения различных лиц, осуществляющих ЛНН, и проведено сравнение ЛНН, предоставляемого медицинскими и непрофессиональными работниками. В источниках были доступны только обсервационные исследования *(99, 102, 119, 128–132)*. У пациентов, проводивших ЛНН под наблюдением непрофессионального работника, отмечались более высокие показатели успешного лечения и низкие показатели смертности и потери для последующего наблюдения, чем при наблюдении со стороны медицинского работника, хотя эта разница не была статистически значимой.

При ЛНН под наблюдением члена семьи по сравнению с наблюдением медицинского работника были обнаружены более высокие показатели смертности, потери для последующего наблюдения и неэффективного лечения, а также более низкие показатели успешного лечения, излечения и соблюдения режима лечения. Таким образом, хотя ЛНН, осуществляемое медицинским работником, обученным непрофессиональным работником или членом семьи, имеет преимущества перед СЛ, наиболее предпочтительным вариантом ЛНН является контроль со стороны обученного непрофессионального работника или медицинского работника, а наименее предпочтительным – контроль со стороны члена семьи.

Место проведения ЛНН. В ходе РКИ и обсервационных исследований был изучен вопрос о том, как место проведения ЛНН влияет на исход лечения. Места проведения ЛНН были сгруппированы по следующим признакам: местное сообщество, дом пациента и медицинское учреждение *(91, 93, 95, 97, 104, 109, 117, 119, 122, 123, 133–170)*. ЛНН на дому или в местном сообществе было определено как ЛНН, осуществляемое в местном сообществе вблизи от места проживания или работы пациента. В целом ЛНН на дому или в местном сообществе проводилось вблизи местонахождения пациента. ЛНН в медицинском учреждении было определено как ЛНН, осуществляемое в медицинском центре, поликлинике или больнице. В некоторых случаях ЛНН на дому или в местном сообществе

проводилось силами медицинских работников. При сравнении мест проведения ЛНН лечение, проводившееся на дому или в местном сообществе, способствовало более высоким показателям успешного лечения, излечения, завершения лечения и конверсии мокроты по истечении 2 месяцев. При ЛНН, проводившемся на дому или в местном сообществе, также были отмечены более низкие показатели смертности и неблагоприятных исходов по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении. При сравнении ЛНН на дому/в местном сообществе и в медицинском учреждении с СЛ данные РКИ не показали значительных различий между результатами. Однако в когортных исследованиях при ЛНН на дому/в местном сообществе были отмечены более высокие показатели успешного лечения и соблюдения режима лечения и более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с СЛ. Обсервационные данные, полученные в ходе когортных исследований, также продемонстрировали более низкие показатели завершения лечения и несколько более высокие показатели неэффективного лечения и потери для последующего наблюдения при ЛНН в медицинском учреждении по сравнению с СЛ. Таким образом, ЛНН на дому или в местном сообществе является более предпочтительным вариантом по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении и СЛ. Сочетая данные о лицах, осуществляющих ЛНН, и местах проведения ЛНН, можно сделать вывод о том, что оптимальным вариантом будет проведение ЛНН на дому или в местном сообществе силами медицинского работника или обученного непрофессионального работника. ЛНН в медицинском учреждении, ЛНН, проводимое членами семьи, и лечение без наблюдения являются нежелательными вариантами.

Лечение под видеонаблюдением (ЛВН). Теме ЛВН были посвящены лишь два когортных исследования в странах с высоким уровнем дохода, при этом данные по странам с низким и средним уровнем дохода отсутствуют *(171, 172)*. В этих исследованиях проводилось сравнение между ЛНН при непосредственном контакте и ЛВН в режиме реального времени. У пациентов, находившихся на ЛВН, не было отмечено статистически значимой разницы в показателях завершения лечения и смертности по сравнению с пациентами, находившимися на ЛНН при непосредственном контакте. Несмотря на ряд сомнений, связанных с косвенным характером данных по ЛВН (поскольку исследования проводились в странах с высоким уровнем дохода) и неопределенностью фактических данных в отношении применения ЛВН, результаты двух когортных исследований показали, что ЛНН при непосредственном контакте не имеет преимуществ перед ЛВН. ЛНН является стандартом медицинской помощи, к которому стремятся многие программы, даже если на практике им приходится ограничиваться СЛ у многих пациентов вследствие нехватки ресурсов. К преимуществам ЛВН относится возможность контролировать соблюдение режима лечения дистанционно, даже когда люди находятся в дороге и не могут посетить лицо, осуществляющее ЛНН, или принять его у себя. ЛВН также позволяет более гибко приспособиться к режиму дня пациента, так как виртуальный контроль может осуществляться в разное время суток. ЛВН может помочь достичь лучшего уровня взаимодействия с пациентом при гораздо меньших затратах и меньших неудобствах по сравнению с ЛНН при непосредственном контакте. ЛВН может использоваться в дополнение или вместо ЛНН при непосредственном контакте или других вариантов лечения. Так, предполагается, что ЛВН будет не единственным вариантом контроля на протяжении всего курса лечения. Кроме того, необходимые для ЛВН технологии (широкополосный доступ в интернет и распространенность смартфонов) становятся все более доступными в условиях ограниченных ресурсов. Помимо этого, в последнее время появляются новые способы осуществления ЛВН (например, расширение возможностей для связи в режиме реального времени в дополнение к видеозаписям), поэтому в ближайшие годы в этой сфере должны появиться новые фактические данные и передовой опыт, в особенности по итогам текущих РКИ. Преимущества ЛВН могут стать еще более очевидными, поскольку программы смогут выбирать формы ЛВН, наилучшим образом отвечающие их потребностям. В целом ЛВН может быть особенно полезным для облегчения нагрузки на систему здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода.

Комплекс комбинированных вмешательств, способствующих соблюдению

режима лечения. Анализ включал в себя как РКИ, так и обсервационные исследования, в которых изучалось воздействие комбинированных вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения *(137–143, 172–178)*. При сравнении пациентов, находившихся на ЛНН или СЛ с добавлением комбинированных вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения, с пациентами, получавшими только ЛНН или СЛ, у первой группы наблюдались более высокие показатели успешного лечения, завершения лечения, излечения и соблюдения режима лечения, а также более низкие показатели смертности и потери для последующего наблюдения. При этом использовались различные сочетания типов вмешательств (таблица 8.1). Они включали в себя разнообразные комбинации обучения пациентов, обучения персонала, материальной поддержки (например, продуктов питания, финансовых стимулов, компенсации транспортных расходов, бонусов за достижение целей лечения), психологической поддержки и консультирования. Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, также включали в себя отслеживание хода лечения (например, посещения на дому), цифровые медицинские коммуникации (например, СМС или телефонные звонки) или мониторинг приема препаратов. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

Таблица 8.1. Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения

Вмешательство, способствующее соблюдению режима лечения	Описание
Обучение пациентов	Медико-санитарное просвещение и консультирование.
Обучение персонала	Обучение, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминаний.
Материальная поддержка	Продовольственная или финансовая поддержка: продукты питания, продуктовые корзины, дополнительное питание, продуктовые карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; они также могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода, связанной с заболеванием.
Психологическая поддержка	Консультационные беседы или групповая терапия.
Отслеживание хода лечения	Коммуникации с пациентом, в том числе на дому или посредством службы коротких сообщений (СМС) и телефонных (голосовых) звонков.
Цифровой монитор приема препаратов	Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с препаратами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с препаратами.

Отслеживание хода лечения и вмешательства в области цифрового здравоохранения более предпочтительны, чем ЛВН. В РКИ и обсервационных исследованиях использовались различные методы отслеживания хода лечения *(171, 172, 179–191)*. Эти вмешательства могли включать в себя СМС, телефонные звонки или автоматические телефонные напоминания. Пациенты, которые пропустили прием или не забрали свои препараты, получали письма с напоминаниями или посещались на дому медицинскими работниками. Мониторы приема препаратов или компьютерные системы также использовались в медицинских учреждениях для помощи медицинским работникам при отслеживании пациентов. Монитор приема препаратов может измерять промежутки времени между открыванием контейнера с препаратами, подавать звуковые сигналы, фиксировать время открывания контейнера с препаратами или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат. При отслеживании хода лечения путем надомных посещений или мобильной телефонной связи (СМС или телефонных звонков) были отмечены более высокие показатели успешности лечения, приверженности

лечению и конверсии мокроты на протяжении 2 месяцев, а также более низкие показатели смертности, потери для последующего наблюдения и приобретения лекарственной устойчивости. При отдельном анализе мобильных телефонных вмешательств (СМС или телефонных звонков) использование напоминаний по мобильному телефону в сравнении с отсутствием вмешательств приводило к более высоким показателям успешности лечения, излечения и конверсии мокроты на протяжении 2 месяцев, а также к более низким показателям неэффективного лечения, потери для прослеживания, плохой приверженности и безуспешного лечения. Мониторы приема препаратов обеспечивали лучшие показатели соблюдения режима лечения и благоприятного исхода; при этом совместное использование СМС и мониторов приема препаратов также привело к повышению приверженности лечению по сравнению с отсутствием вмешательств. Вместе с тем следует отметить, что всем вмешательствам в области цифрового здравоохранения было посвящено лишь небольшое число исследований. При применении всех цифровых вмешательств и методов отслеживания хода лечения, включая ЛВН, необходимо сохранять механизмы поддержки пациентов и возможность взаимодействия пациентов с медицинскими работниками. Фактически эти вмешательства следует рассматривать в качестве инструментов, позволяющих улучшить связь с поставщиком медицинских услуг, а не в качестве замены других вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения. На практике ожидается, что СМС, телефонные звонки и ЛВН смогут заменять очное ЛНН в течение определенного периода времени, а не на весь срок лечения, и что они будут способствовать внедрению ориентированных на пациента подходов к лечению. Использование мобильных телефонных вмешательств, методов отслеживания хода лечения и ЛВН также может способствовать повышению справедливости в области здравоохранения, если при этом будет сокращаться потребность в посещениях медицинского учреждения пациентом или надомных визитах врача. Однако возможность пациентов участвовать в этих программах зависит от их проживания в районе с хорошей телекоммуникационной инфраструктурой.

Материальная поддержка пациентов. Эффективность материальной поддержки изучалась как с помощью РКИ *(150–153)*, так и в ходе обсервационных исследований *(159, 192–199)*. Вмешательства включали в себя предоставление питания при проведении ЛНН, ежемесячные продуктовые карточки, продуктовые корзины, пищевые добавки и витамины. Продовольственная поддержка пациентов и членов их семей является важным стимулом для больных ТБ, а также помогает защитить пациентов от катастрофических расходов, связанных с ТБ. Продовольствие может не только использоваться как стимул, но и улучшить результаты с биологической точки зрения за счет сокращения недоедания и соответствующего улучшения иммунной функции. Прочая материальная поддержка может представлять собой финансовую поддержку в виде финансовых стимулов, транспортных субсидий, стипендий, льготного обеспечения жильем или финансовых бонусов после достижения целевых результатов лечения. У пациентов, получавших материальную поддержку, отмечались более высокие показатели успешности лечения, завершения лечения и конверсии мокроты, а также более низкие показатели неэффективного лечения и потери для последующего наблюдения, чем у пациентов, не получавших такой поддержки. Следует отметить, что все вышеуказанные исследования проводились в странах с низким и средним уровнем дохода, поэтому, вероятно, в данных условиях подобные стимулы имели значительную ценность для пациентов. Однако материальная поддержка будет иметь большое значение для пациентов с ТБ даже в странах с более высоким уровнем дохода (особенно в странах без эффективной системы социального обеспечения), поскольку ТБ является болезнью бедности. Исследования, проведенные в рамках настоящего обзора, показали, что материальную поддержку, как правило, получают наиболее уязвимые группы населения, благодаря чему подобное вмешательство, вероятно, повышает социальную справедливость в отношении здоровья. Тем не менее, если эти стимулы не будут применяться на основе равноправия, несправедливость в отношении здоровья может даже увеличиться. Распределение материальной поддержки с большой вероятностью зависит от ситуации в конкретной стране и может приводить к различным последствиям как в пределах одной страны, так и при сравнении разных стран.

Обучение пациентов или просветительские консультации. Анализ преимуществ обучения пациентов включал в себя РКИ *(145–148)* и обсервационное исследование *(156)*. У пациентов, проходивших обучение или посещавших просветительские консультации, отмечались более высокие показатели успешности лечения, завершения лечения, излечения и соблюдения режима лечения, а также более низкие показатели потери для последующего наблюдения. Следует отметить, что в данном случае под «консультированием» имеются в виду просветительские, а не психологические консультации. Обучение пациентов может включать в себя обучение в устной или письменной форме, осуществляемое медицинскими работниками или фармацевтами. Обучение может проводиться однократно (в момент завершения интенсивной фазы терапии) или повторно (при каждом визите для последующего наблюдения). На сеансе обучения может присутствовать только медицинский работник, а также члены семьи и участники круга общения пациента. Необходимо обеспечить проведение обучения и консультирования приемлемым в данной культуре образом. Кроме того, отдельным маргинализированным группам населения могут потребоваться особые способы обучения.

Обучение персонала. Обучение персонала может включать в себя взаимное обучение, наглядные пособия, помогающие начать разговор с пациентами, другие пособия для принятия решений и напоминаний, а также обучение лабораторного персонала. Это вмешательство было изучено в ходе РКИ и обсервационных исследований *(149, 150, 199, 200)*. Было отмечено, что обучение персонала приводит к более высоким показателям успешного лечения и несколько более низким показателям смертности и потери для последующего наблюдения. Расширение обучения персонала, вероятно, улучшит качество лечения пациентов и снизит риск стигматизации пациентов со стороны медицинских работников, поскольку последние будут лучше понимать характер заболевания ТБ и его лечения.

Психологическая поддержка. Психологическая поддержка носила разнообразный характер и могла включать в себя группы самопомощи, консультации по прекращению употребления алкоголя и клубы пациентов с ТБ *(137, 155, 201)*. У пациентов, имевших доступ к психологической поддержке, отмечались более высокие показатели завершения лечения и излечения, а также более низкие показатели неэффективности лечения и потери для последующего наблюдения. Тем не менее ГРР выразила опасения в связи с неточностью данных этих исследований, вызванной различной тяжестью заболевания у участников групп, получавших поддержку. Кроме того, распределение пациентов по группам поддержки не всегда осуществлялось случайным образом. При анализе этих данных следует также учитывать, что количество видов психологической поддержки весьма велико, в связи с чем в настоящем обзоре они могут быть представлены ненадлежащим образом. Для обеспечения максимальной справедливости в отношении здоровья психологическая поддержка должна быть ориентирована на наиболее маргинализированные группы населения.

Амбулаторное лечение. Результаты применения моделей лечения МЛУ-ТБ, основанных главным образом на амбулаторном лечении на базе поликлиники, были сопоставлены с результатами применения моделей, основанных главным образом на лечении в стационаре. Используемые данные были получены в результате исследований экономической эффективности в четырех странах (Эстония и Российская Федерация (Томская область) *(202)*, Перу *(203)* и Филиппины *(204)*). Дизайн этих обсервационных исследований не позволил провести прямое сравнение эффективности моделей лечения. Принимая во внимание, что ни одно из вышеуказанных исследований не являлось РКИ, качество фактических данных было оценено как очень низкое. На основе вероятностного анализа данных по четырем странам были построены модели экономической эффективности для всех государств-членов ВОЗ, по которым имелась такая возможность *(205)*.

Большое значение при этом уделялось экономии ресурсов и таким результатам лечения пациентов, как предотвращение летального исхода и передачи МЛУ-ТБ в результате

несвоевременной диагностики и начала стационарного лечения. Для ведения пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, всегда должно быть предусмотрено резервное медицинское учреждение. Эта мера может оказаться необходимой определенным пациентам из групп высокого риска, таким как дети в интенсивной фазе лечения, которым может потребоваться тщательный мониторинг в течение определенного периода времени.

Децентрализованное лечение. По мере расширения использования методики Xpert MTB/RIF количество пациентов, прошедших диагностику и начавших лечение от МЛУ-ТБ, будет расти. Обеспечение лечения и ухода в децентрализованных медицинских учреждениях представляет собой практический способ расширить масштабы лечения и ухода за пациентами с МЛУ-ТБ. В связи с этим был проведен систематический обзор лечения и ухода за пациентами с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным МЛУ-ТБ в децентрализованных и централизованных системах для сбора данных о том, может ли децентрализованный подход негативно сказаться на качестве лечения и ухода. В ходе обзора были проанализированы данные РКИ и обсервационных исследований, большинство из которых были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода *(201, 206–213)*. Этот обзор придал дополнительную ценность рекомендации из предыдущего руководства *(2)* о предпочтительности амбулаторных, а не стационарных моделей лечения пациентов с МЛУ-ТБ, при разработке которой были проанализированы только данные о лечении и уходе за пациентами в больницах и за их пределами. В настоящем обзоре децентрализованное лечение было определено как лечение, осуществляемое в местном сообществе по месту жительства пациента неспециализированными или периферийными медицинскими центрами, общинными медицинскими работниками или медсестрами, врачами общей практики, общинными волонтерами или помощниками в лечении.

Лечение могло проводиться на местных площадках, на дому у пациента или по месту его работы. Лечение и уход включали в себя инъекции в интенсивной фазе, ЛНН и поддержку пациентов. В данной группе пациенты, которым был необходим начальный этап лечения или у которых обнаруживались осложнения в ходе лечения, проходили короткий период госпитализации продолжительностью менее 1 месяца. Централизованное лечение было определено как стационарное лечение и уход, предоставляемые исключительно в специализированных центрах или специалистами по лечению ЛУ-ТБ на протяжении всей интенсивной фазы терапии либо до конверсии культуры или мазка. После этого пациенты могли получать децентрализованное лечение. Централизованное лечение обычно проводилось врачами-специалистами или медсестрами и могло осуществляться в том числе в централизованных поликлиниках (амбулаторных учреждениях, расположенных на базе централизованной больницы или рядом с ней). Анализ данных показал, что при децентрализованном лечении показатели успешного лечения и потери для последующего наблюдения улучшались по сравнению с централизованным лечением. Показатели рисков летального исхода и неэффективного лечения у пациентов, получавших децентрализованное и централизованное лечение, имели минимальные различия.

Объем данных о нежелательных реакциях, соблюдении режима лечения, приобретенной лекарственной устойчивости и стоимости лечения был ограниченным. В проанализированных исследованиях участвовали как ВИЧ-отрицательные, так и ВИЧ-положительные пациенты, однако стратификация пациентов по ВИЧ-статусу не проводилась. ГРР также обсудила вопрос о качестве данных и выразила опасения относительно того, что медицинские работники могли отбирать для групп централизованного лечения тех пациентов, у которых, по их мнению, был хуже прогноз. Ни в одном из исследований не проводился контроль рисков необъективности.

Особенности применения в подгруппах

Варианты лечения. Несмотря на то, что проанализированные фактические данные не позволили сделать вывод о преимуществах ЛНН перед СЛ (или наоборот) у пациентов с ТБ,

при анализе подгруппы больных ТБ, живущих с ВИЧ, ЛНН продемонстрировало явное преимущество и значительное улучшение результатов лечения. Очевидно, ЛНН может подходить не всем пациентам, но у определенных подгрупп пациентов с ТБ оно с большой вероятностью окажется более действенным. Другие факторы, а также группы пациентов (помимо ВИЧ-положительных пациентов с ТБ), характеризовавшиеся большей или меньшей вероятностью соблюдения режима лечения и в связи с этим нуждающиеся в ЛНН, не входили в сферу охвата настоящего систематического обзора.

Децентрализованное лечение. Децентрализованное лечение может не подходить пациентам с тяжелой формой ТБ, крайне инфекционными формами ТБ и серьезными коморбидными состояниями либо испытывающим сложности с соблюдением режима лечения. В амбулаторных условиях необходимо принимать меры по обеспечению безопасности пациентов, находящихся на режимах лечения МЛУ-ТБ, особенно если эти режимы содержат новые препараты. Приведенные рекомендации по децентрализованному лечению не исключают госпитализацию при ее необходимости. В данный обзор не были включены пациенты, нуждающиеся в хирургическом лечении.

Практические аспекты

Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения. Поскольку одного контроля за лечением, как правило, недостаточно для обеспечения хороших результатов лечения ТБ, пациентам необходимы дополнительные вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения. Все пациенты, проходящие лечение от ТБ, должны проходить обучение. Кроме того, пациентам, проходящим лечение от ТБ, следует предлагать комплекс других вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления. Возможно, у пациентов возникнет нежелание использовать новые технологии, что затруднит реализацию вмешательств с использованием телефонной или видеосвязи. Тема безопасности данных при телефонных разговорах может вызвать опасения относительно конфиденциальности, поэтому необходимо будет рассмотреть вопрос о шифровании и других мерах по защите личных данных. Экономическая целесообразность вышеперечисленных видов вмешательств зависит от телекоммуникационной инфраструктуры, наличия телефонных аппаратов и стоимости телефонной связи. Подобные программы уже осуществляются многими организациями, поэтому программам по борьбе с ТБ может быть полезно сотрудничество и обмен информацией с другими программами оказания медицинских услуг, имеющими налаженную инфраструктуру. Со стороны исполнителей (например, национальных или местных органов власти, партнеров в области здравоохранения) может возникнуть нежелание оплачивать стимулы для пациентов. Исполнители могут с большей готовностью оплачивать материальную поддержку небольших подгрупп, имеющих особо высокую степень риска (например, пациентов с МЛУ-ТБ). Тем не менее одним из компонентов Стратегии по ликвидации туберкулеза *(206)* является «обеспечение социальной защиты и борьба с бедностью» среди пациентов с ТБ. В частности, в этом документе содержится призыв принять меры для «облегчения бремени утраты дохода и немедицинских расходов, связанных с поиском и получением медицинской помощи». К таким предлагаемым мерам защиты относятся социальные выплаты, карточки и продовольственные корзины. Выявленные в ходе настоящего обзора преимущества материальной поддержки подтверждают вышеуказанные компоненты Стратегии по ликвидации туберкулеза *(206)*. Для распределения материальной поддержки необходимо создать инфраструктуру правительственных и/или неправительственных организаций (НПО), включая механизмы борьбы с мошенничеством (например, надежные уникальные персональные идентификаторы), и обеспечить надлежащий учет для обеспечения справедливого распределения стимулов среди людей, нуждающихся в них в наибольшей степени. Странам следует выбирать стимулы, наилучшим образом подходящие к их ситуации.

Варианты лечения. ЛНН в местном сообществе или на дому имеет преимущества по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении, хотя члены семьи пациента не должны быть первоочередными или единственными кандидатами на проведение ЛНН. Лучше всего проводить ЛНН на дому или в местном сообществе силами обученных непрофессиональных работников или медицинских работников. Обеспечение медицинским персоналом процесса ЛНН в местном сообществе или на дому может быть сопряжено с трудностями из-за увеличения требуемого количества медицинских работников, а также роста затрат на повременную оплату труда персонала и ежедневные поездки в местные сообщества или на дом к пациентам. Более экономически эффективным в этом плане представляется проведение ЛНН в местном сообществе или на дому силами обученных местных непрофессиональных работников. Также может быть рассмотрен вариант совместного осуществления ЛНН в местном сообществе или на дому силами непрофессиональных и медицинских работников. По сравнению с другими формами ЛНН лечение в местном сообществе или на дому с наибольшей вероятностью окажется приемлемым и доступным для пациентов. Тем не менее проведение ЛНН в местном сообществе или на дому все же может быть связано со стигматизацией. Регулярные визиты медицинского работника в дом пациента могут приводить к стигматизации, а ощущение «надзора» может вызывать у пациента подавленность. Прочие формы ЛНН (например, под руководством эмоционально поддерживающего родственника или близкого друга) могут быть более приемлемыми для пациента, но также сопряженными со стигматизацией. Учитывая сложную социодинамику семьи, родственники не всегда являются наилучшими кандидатами для контроля за лечением, поэтому в каждом отдельном национальном или местном контексте необходимо тщательно анализировать уместность использования членов семьи в качестве контролеров за лечением. В том случае, если ЛНН осуществляется силами членов семьи, этих людей необходимо тщательно идентифицировать и обучать. При этом сохраняется необходимость в дополнительном контроле со стороны местных помощников или медицинских работников, поскольку при проведении лечения не следует полагаться исключительно на членов семьи. Даже если ЛНН проводится членами семьи, у пациентов сохраняется потребность в социальной поддержке. В начале лечения медицинские работники должны учесть потенциальные факторы риска, влияющие на несоблюдение режима лечения, чтобы принять решение о выборе варианта лечения для пациента. Для некоторых групп пациентов, менее склонных к соблюдению режима лечения, ЛНН может оказаться более полезным, чем для других. Еще одним фактором, который следует учитывать при выборе вариантов лечения, является то обстоятельство, что у некоторых пациентов с жестким графиком работы или семейных обязанностей может не быть возможности придерживаться ЛНН. Любой предлагаемый пациенту вариант лечения должен сопровождаться надлежащей медицинской помощью, включающей в себя регулярную выдачу противотуберкулезных препаратов, консультации с врачом или другими медицинскими работниками в случае необходимости, бесплатное лечение ТБ и предоставление пациенту необходимой информации о лечении ТБ.

Амбулаторное лечение. Затраты для различных смоделированных ситуаций отличались в значительной степени. В некоторых ситуациях стоимость предотвращения 1 года жизни с поправкой на инвалидность (DALY) при амбулаторной модели лечения оказывалась выше, чем при стационарной модели в других ситуациях. Тем не менее в подавляющем большинстве учреждений (не менее 90%), для которых проводилось моделирование экономической эффективности, стоимость предотвращения каждого DALY при амбулаторном лечении была ниже, чем при стационарном. Различия экономической эффективности для различных ситуаций наиболее тесно коррелируют с разницей стоимости общих медицинских услуг и других расходов, не связанных с препаратами. Несмотря на ограниченность имеющейся информации, не выявлено никаких фактических данных, которые противоречили бы этой рекомендации и указывали на то, что лечение в рамках стационарной модели приводит к более благоприятным результатам.

При использовании амбулаторной модели общая экономическая эффективность лечения пациента от МЛУ-ТБ может быть повышена. Выгоды включают в себя экономию ресурсов и

снижение количества летальных исходов среди первичных и вторичных случаев по меньшей мере до такого же показателя, как и в стационарных моделях лечения. Подобный результат получен для амбулаторного лечения на базе поликлиники (в этом случае пациент посещает медицинское учреждение); в некоторых условиях амбулаторное лечение на дому (осуществляемое работником местного сообщества) может повысить экономическую эффективность еще больше. Выгод от сокращения масштабов передачи инфекции можно ожидать лишь в случае принятия надлежащих мер инфекционного контроля как на дому у пациента, так и в амбулатории. Потенциальное воздействие инфекции на людей может быть сведено к минимуму за счет сокращения длительности или отмены госпитализации (при наличии возможности), сокращения количества визитов амбулаторных пациентов, недопущения переполненности палат и мест ожидания, а также приоритизации подходов к лечению ТБ на уровне местных сообществ *(214)*. В одном из исследований амбулаторного лечения использовался режим, составленный в эпоху, когда комбинации препаратов еще не были оптимизированы; вероятно, из-за этого достигнутые результаты оказались хуже тех, которых можно было бы добиться при использовании современных режимов. Госпитализация пациентов без соответствующих показаний также может иметь важные социальные и психологические последствия, которые необходимо принимать во внимание.

Получению амбулаторной помощи на базе поликлиники могут препятствовать существенные барьеры, включая расстояние до медицинского учреждения и другие расходы отдельных пациентов. Необходимо избегать перекладывания расходов с поставщика медицинских услуг на пациента; возможно, осуществление лечения должно сопровождаться предоставлением соответствующих дополнительных возможностей. Несмотря на то, что направление пациентов на соответствующую терапию должно снизить бактериальную нагрузку и показатели передачи ЛУ-ТБ, для снижения риска передачи заболевания в домохозяйствах, местных сообществах и медицинских учреждениях необходимо включить в амбулаторную модель лечения меры инфекционного контроля на дому и в амбулатории. Программы по борьбе с ТБ должны рассмотреть вопрос о том, могут ли они перераспределить ресурсы от стационарной схемы к амбулаторной, чтобы осуществить необходимые изменения в ведении пациентов. Выбор между этими вариантами повлияет на экономическую эффективность выполнения данной рекомендации в рамках конкретной программы.

Децентрализованное лечение. Национальные программы по борьбе с ТБ должны располагать стандартными руководствами по определению пациентов, которым показано децентрализованное лечение. При выборе централизованного или децентрализованного лечения следует уделять большое внимание предпочтениям пациентов.

Децентрализованное лечение пациентов с МЛУ-ТБ требует надлежащего контроля за лечением, обучения и социальной поддержки пациентов, обучения персонала, практики инфекционного контроля и обеспечения качества. Для пациентов с МЛУ-ТБ, находящихся на децентрализованном лечении, следует рассмотреть рекомендованные в этом разделе оптимальные варианты контроля за лечением и вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения.

В ряде исследований, включенных в обзор, рассматривались затраты на лечение. Однако при этом обнаружилось, что оценки затрат варьируются в широких пределах, поэтому вынесение каких-либо конкретных рекомендаций с точки зрения затрат невозможно. Поскольку программы лечения ТБ значительно отличаются друг от друга, их потребности в ресурсах, вероятно, также будут различными, а следовательно будут отличаться и затраты на эти программы в разных странах. ГРР подняла ряд вопросов, требующих рассмотрения программами по борьбе с ТБ. Несмотря на то, что госпитализация обычно считается более дорогостоящей, чем амбулаторное лечение, стоимость хороших амбулаторных программ также может быть существенной. Кроме того, затраты на амбулаторное лечение могут значительно различаться в зависимости от набора предоставляемых услуг. Одной из мер экономии при децентрализованном лечении может стать ускорение доступа пациентов к

лечению. Финансовые выгоды децентрализованного лечения включают в себя выявление пациентов до наступления тяжелой стадии заболевания, которая потребовала бы более интенсивной медицинской помощи. Выгодой для общественного здравоохранения может стать начало лечения пациентов до того, как они передадут ТБ контактирующим с ним людям.

Если пациент проживает совместно с представителем группы высокого риска (например, с ЛЖВ или маленьким ребенком), при его отправке домой для лечения могут возникнуть сложности. Однако риски для таких групп значительно варьируются в зависимости от того, обеспечивает ли программа по борьбе с ТБ профилактическое лечение лиц с высокой степенью риска. В настоящий момент продолжаются исследования по профилактической терапии МЛУ-ТБ.

Еще один требующий рассмотрения вопрос о применении этой рекомендации заключается в том, что в некоторых странах лечение пациентов с МЛУ-ТБ в децентрализованных условиях может быть незаконным, особенно когда в курс лечения входят инъекции. Подобные вопросы юридического характера требуют решения.

Приоритетные направления исследований

Проведенные при подготовке настоящего руководства обзоры позволили не только обобщить имеющиеся фактические данные, но и выявить ряд пробелов в существующих знаниях о важнейших направлениях лечения и ухода при ЛУ-ТБ. В исследованиях пациентов оценкам эффекта обычно присваивалась низкая или очень низкая степень уверенности; большинство рекомендаций в настоящем руководстве носят условный характер в основном по этой причине. Некоторые пробелы, присутствовавшие в предыдущем руководстве по лечению ТБ *(6)* , сохранились до настоящего момента. При заполнении таблиц принятия решений на основании фактических данных по методике GRADE было отмечено недостаточное количество исследований о том, каким образом пациенты, лица, осуществляющие уход за ними, и другие заинтересованные стороны оценивают различные варианты и результаты лечения, такие как период времени до конверсии мокроты, излечение, неэффективное лечение и рецидив, летальный исход и СНР. Анализ внедрения, исследования используемых ресурсов, дополнительных издержек, приемлемости, экономической эффективности, справедливости, оценок и предпочтений пациентов и медицинских работников, а также включение показателей качества жизни помогут ответить на многие первоочередные вопросы, связанные с программным ведением ЛУ-ТБ.

Приоритетные направления исследований, последовательно выявленные несколькими ГРР, сгруппированы по соответствующим разделам настоящего руководства, хотя некоторые из них связаны между собой.

Раздел 1. Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза

Разработка настоящего руководства стала возможной благодаря доступности глобальных ИДП по H_y-ТБ. Как и в случае с другими анализами ИДП, проводившимися в последние годы для использования в руководствах ВОЗ по лечению, анализ ИДП по H_y-ТБ упростил сравнение различных групп пациентов и корректировку независимых переменных, а также позволил улучшить интерпретацию результатов *(43)*. Необходимо, чтобы исследователи и национальные программы продолжали вносить данные о пациентах в ИДП по H_y-ТБ. Это повысит их ценность как источника информации при разработке дальнейших стратегий лечения.

Следует отметить, что все рекомендации носят условный характер и основаны на весьма низкой степени уверенности в предполагаемом эффекте. В связи с этим для уточнения стратегий оптимизации лечения H_y-ТБ необходимы дальнейшие исследования. ГРР определила ряд приоритетных направлений для исследований, включая следующие.

- Необходимость проведения РКИ для оценки эффективности, безопасности и переносимости режимов лечения H_y-ТБ а также случаев с дополнительной устойчивостью к другим препаратам, таким как этамбутол или пиразинамид (например,

полирезистентностью).

- Исследование для уточнения потенциальных преимуществ и рисков лечения изониазидом в высокой дозе.
- Качественные исследования по оптимизации состава и продолжительности режимов у детей и взрослых, в частности по применению изониазида в высокой дозе, фторхинолонов и других препаратов второго ряда, а также сокращению продолжительности приема пиразинамида.
- Модельные исследования оценочного числа пролеченных больных на одного излеченного для эмпирического использования режима лечения H_y-ТБ, сопоставление рисков и преимуществ.
- Качественные исследования по продлению курса лечения у ВИЧ-положительных пациентов.
- Качественные исследования по оценке режимов лечения внелегочного или диссеминированного ТБ.
- Экономическая эффективность разработки КПФД исключительно для режима REZ (с включением левофлоксацина или без него).
- Мониторинг ответа на лечение в зависимости от генотипа устойчивости к изониазиду (например, мутация *kat*G по сравнению с *inh*A) на примере отдельных пациентов или распределения генотипов в популяции.
- Экономическая эффективность различных подходов к ТЛЧ, включая быстрое тестирование всех пациентов с ТБ на устойчивость к изониазиду и рифампицину до начала лечения.
- Совместные практические исследования с участием местных сообществ и других заинтересованных сторон (например, практикующих врачей на местах, общинных работников) для изучения социокультурных факторов, которые могут способствовать соблюдению режима лечения и влиять на его результаты.
- Воздействие базовой полирезистентности к фторхинолонам/изониазиду на результаты лечения.
- Точность анализа LPA на устойчивость к препаратам второго ряда у рифампицин-чувствительных пациентов.

Раздел 2. Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

- Оптимальное сочетание препаратов и подходов к дизайну режима лечения МЛУ/РУ-ТБ для взрослых и детей с дополнительной устойчивостью к ключевым препаратам или без нее.
- РКИ, особенно с применением новых препаратов и режимов, остаются редким явлением. Публикация результатов первых испытаний фазы III по лечению МЛУ-ТБ вызвала широкую дискуссию о клинической релевантности выбранного для этих исследований дизайна и ожидаемых результатов, которые иногда требовали дополнительного внепрограммного анализа данных для изучения потенциальных дополнительных преимуществ экспериментальных вмешательств.
- Включение в РКИ ключевых подгрупп (особенно детей, беременных и кормящих женщин, ВИЧ-положительных лиц) и отдельная статистика по результатам их лечения.
- Исследования фармакокинетики и безопасности для определения оптимальных дозировок препаратов (особенно во время беременности) и эффекта от спонтанного изменения существующих форм дозировки.
- Полное документирование НР и стандартизация данных по классам органов, серьезности и тяжести НР, а также степени уверенности в связи препарата и НР, что позволит провести обоснованное сравнение взаимосвязей между НР и воздействия различных препаратов в разных исследованиях, подгруппах пациентов и режимах.
- Определение минимального количества препаратов и продолжительности лечения (особенно у пациентов, ранее проходивших лечение от МЛУ-ТБ).
- Улучшенные методы диагностики и ТЛЧ (например, выбор теста на устойчивость к пиразинамиду, особенно в отношении лекарственных средств, для которых в настоящее

время не существует быстрых молекулярных методов).

- Особенно полезными будут дальнейшие исследования и разработки в отношении следующих препаратов:
  - *левофлоксацин:* оптимизация дозировки (новая информация по этому вопросу в ближайшее время будет предоставлена исследованием Opti-Q *(215)*);
  - *бедаквилин:* применение у детей для определения оптимальных фармакокинетических свойств; пересмотренная стоимость – анализ эффективности на основе МА-ИДП; оптимизация продолжительности лечения у взрослых и детей;
  - *линезолид:* оптимизация дозировки и продолжительности лечения у взрослых и детей; прогностические признаки возникновения нежелательных реакций у пациентов;
  - *клофазимин:* оптимизация дозировки, особенно у детей; какие-либо дополнительные преимущества при использовании ударной дозы; наличие методов ТЛЧ;
  - *циклосерин/теризидон:* различия в эффективности препаратов; подходы к тестированию на чувствительность к ним; передовой опыт психиатрической помощи пациентам, принимающим эти препараты;
  - *деламанид:* углубление знаний о его роли в режимах лечения МЛУ-ТБ, в том числе у детей (фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)), ЛЖВ и беременных женщин; механизмы развития лекарственной устойчивости; оптимизация продолжительности лечения у взрослых и детей;
  - *пиразинамид:* молекулярное тестирование на устойчивость (с использованием LPA или другого метода);
  - *карбапенемы:* учитывая их эффективность, отмеченную в обзорах фактических данных, важно провести дальнейшие исследования их роли в режимах лечения МЛУ-ТБ, включая потенциальную роль и экономическую эффективность эртапенема (который может вводиться внутримышечно) в качестве замены меропенема и имипенем-циластатина;
  - *амикацин:* безопасность и эффективность применения трижды в неделю в повышенной дозировке (порядка 25 мг/кг/сут) *(54)*.

Раздел 3. Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

- Идентификация факторов, определяющих оптимальную продолжительность лечения (например, предыдущий анамнез лечения, базовые модели устойчивости, локализация заболевания, возраст).
- Изучение стратегий оптимизации баланса между преимуществами и недостатками различной продолжительности режимов с помощью метода стратификации рисков.

Раздел 4. Применение стандартизованного короткого режима лечения МЛУ-ТБ

- Эффективность/безопасность вариантов короткого режима лечения МЛУ-ТБ с заменой инъекционного препарата на пероральный (например, бедаквилин) и сокращением общей продолжительности лечения до 6 месяцев или менее.
- Сравнение эффективности этих вариантов короткого режима было бы полезным:
  - для подгрупп пациентов, которые часто систематически исключаются из испытаний или когортных исследований страновых программ, таких как дети, пациенты с дополнительной устойчивостью или внелегочными формами ТБ, а также беременные/кормящие женщины;
  - в условиях высокой базовой устойчивости к препаратам, не относящимся к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда (например, к пиразинамиду и изониазиду в высокой дозе).

Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии

- Дальнейший анализ прогностических признаков и биомаркеров неэффективного лечения (связанных со штаммом, режимом лечения и пациентом), а также бактериологического ответа будет полезен для выявления более ресурсосберегающих вариантов и сокращения времени для принятия решений у следующих подгрупп пациентов:
  - пациенты в возрасте <15 лет;
  - пациенты с внелегочным ТБ (различные формы);
  - пациенты на коротких режимах лечения МЛУ-ТБ (стандартизованный вариант или вариант только с пероральными препаратами).
- Кроме того, полезным будет продолжение оценки потенциального использования быстрых молекулярных тестов нового поколения не только для диагностического тестирования, но и для контроля за ответом на лечение.
- Необходимо оценить технические проблемы внедрения более доступных систем жидкой культуры.

Раздел 7. Хирургическое лечение пациентов с МЛУ-ТБ

- Необходимо более четко определить роль хирургического лечения (т. е. решения о времени и типе хирургического вмешательства, модели лекарственной устойчивости).
- Улучшение сбора данных, составления отчетности и стандартизации данных по хирургическому лечению, включая длительную выживаемость после операции.

Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ-ТБ

- Вмешательства в области поддержки пациентов и контроля за лечением, наилучшим образом подходящие для конкретных групп населения.
- Вмешательства в области поддержки пациентов, наиболее эффективные в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Анализ экономической эффективности различных типов стимулов.
- Исследование эффективности ЛВН в странах с низким и средним уровнем дохода, поскольку доступные данные относятся к странам с высоким уровнем дохода.
- Наиболее приемлемые виды психологической поддержки.
- Оценка рисков передачи ТБ в различных условиях, т. е. какое лечение (в стационарных или амбулаторных условиях) дает больший риск передачи заболевания?
- Дополнительные исследования экономической эффективности децентрализованного и централизованного лечения.
- Систематический сбор и публикация данных о децентрализованном лечении. Децентрализованное лечение предлагается многими программами, но лишь немногие из них публикуют данные.

Выражение признательности

Рекомендации и замечания, содержащиеся в настоящем стратегическом руководстве, являются результатом совместной работы специалистов различных специальностей, обладающих обширными знаниями и опытом в области стратегий общественного здравоохранения, программного руководства и лечения пациентов с ЛУ-ТБ. ВОЗ выражает им благодарность за уделенное время и поддержку. Поскольку над каждой частью в составе настоящего сводного руководства работала отдельная ГРР, приведенные ниже благодарности относятся к конкретным руководствам ВОЗ.

Руководство ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза, 2018 г.

Группа по разработке рекомендаций

Председателями *группы по разработке рекомендаций* (ГРР) были Nancy SANTESSO (специалист по методологии GRADE; Канада) и Kelly DOOLEY (клинический фармаколог, специалист по инфекционным заболеваниям; Соединенные Штаты). Кроме того, членами ГРР являлись следующие эксперты: Farhana AMANULLAH (педиатр, клиническая практика; Пакистан), Tsira CHAKHAIA (представитель сообщества пациентов и гражданского общества; Грузия), Daniela CIRILLO (специалист по лабораторным исследованиям; Италия), Luis Gustavo DO VALLE BASTOS (управление закупками и распределением препаратов; Швейцария), Philipp DU CROS (руководитель программы, практикующий врач; Соединенное Королевство), Raquel DUARTE (программное руководство, общественное здравоохранение; Португалия), Christopher KUABAN (программное руководство; Камерун), Rafael LANIADO-LABORIN (практикующий врач (частный сектор), специалист в области общественного здравоохранения; Мексика), Gary MAARTENS (фармаколог; ЮАР), Андрей МАРЬЯНДЫШЕВ (практикующий врач; Российская Федерация), Ignacio MONEDERO-RECUERO (практикующий врач; Испания), Maria Imelda Josefa QUELAPIO (практикующий врач, реализация программ; Нидерланды), Wipa REECHAIPICHITKUL (практикующий врач, общественное здравоохранение; Таиланд), Michael RICH (специалист по ЛУ-ТБ; Соединенные Штаты), Radojka (Rada) SAVIC (специалист по фармакокинетике/фармакодинамике; Соединенные Штаты), Welile SIKHONDZE (руководитель программы; Свазиленд) и Armand VAN DEUN (микробиолог; Бельгия).

Группа внешних рецензентов

Мы благодарим следующих членов *группы внешних рецензентов* (ГВР) за редактирование итогового текста руководства и ценный вклад: Charles L. DALEY (клиническое руководство; Соединенные Штаты), Essam ELMOGHAZI (программное руководство; Египет), James JOHNSTON (клиническое руководство; Канада), Enos MASINI (программное руководство, конечный пользователь; Кения), Ingrid OXLEY (представитель сообщества пациентов; ЮАР), Rohit SARIN (программное руководство, конечный пользователь; Индия), Simon SCHAAF (педиатр, ЮАР), Helen STAGG (научный работник, Соединенное Королевство), Carlos A. TORRES-DUQUE (техническое учреждение, практикующий врач; Колумбия), Kitty VAN WEEZENBEEK (техническое учреждение, конечный пользователь; Нидерланды), Ирину

ВАСИЛЬЕВУ (конечный пользователь, Российская Федерация) и Piret VIIKLEPP (руководитель программы; Эстония).

Наблюдатели и внешние партнеры

Giovanni Battista MIGLIORI (Сотрудничающий центр ВОЗ по туберкулезу и болезням легких; Италия), YaDiul MUKADI (Агентство США по международному развитию; Соединенные Штаты), Payam NAHID (Американское общество специалистов в области торакальной медицины; Соединенные Штаты), Timothy RODWELL (организация FIND; Швейцария) и Mohammed YASSIN (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией; Швейцария).

Группа систематического обзора

Мы благодарим Richard (Dick) MENZIES и Federica FREGONESE из Университета Макгилла (Канада) за проведение систематических обзоров, координацию анализа индивидуальных данных пациентов (ИДП), проведение анализа, разработку профилей фактических данных GRADE и передачу результатов этой работы ГРР в ходе обсуждений, состоявшихся в преддверии и во время совещания ГРР 27 апреля 2017 г.

Руководящий комитет ВОЗ по разработке рекомендаций

Функции Руководящего комитета ВОЗ по разработке настоящего стратегического руководства выполняли следующие сотрудники: Dennis FALZON, Medea GEGIA, Christopher GILPIN, Licé GONZÁLEZ-ANGULO, Ernesto JARAMILLO, Linh NGUYEN, Karin WEYER и Matteo ZIGNOL – Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ГПТБ ВОЗ); Meg DOHERTY – Департамент по ВИЧ/СПИДу; Piero OLLIARO – Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (ТБИ); Edward KELLEY – Департамент предоставления услуг и обеспечения их безопасности. Текст руководства был подготовлен Dennis FALZON и Licé GONZÁLEZ-ANGULO при содействии Алексея КОРОБИЦЫНА под руководством и контролем Ernesto JARAMILLO и Karin WEYER и общим руководством директора ГПТБ ВОЗ Mario RAVIGLIONE. После анализа и доработки на основе материалов, предоставленных ГРР, ГВР и Руководящим комитетом ВОЗ по разработке рекомендаций, в июне 2017 г. документ был вынесен на рассмотрение Комитета ВОЗ по обзору разработки руководств (КОРР).
Русская версия документа была отрецензирована Elmira GURBANOVA (практикующий врач, реализация программ, Азербайджан) и Ogtay GOZALOV (Объединенная программа по борьбе с ТБ, ВИЧ и вирусными гепатитами Европейского региональное бюро ВОЗ)

Финансирование

Выражаем благодарность Агентству США по международному развитию (ЮСАИД) за финансовую поддержку процесса разработки руководства (совещания ГРР, систематические обзоры, материальная поддержка сотрудников ВОЗ и печать руководства) посредством гранта ВОЗ-ЮСАИД (номер гранта GHA-G-00-09-00003/US-2014-827). Университет Макгилла одновременно координировал консолидацию базы данных, содержащей индивидуальные данные о пациентах с изониазид-устойчивым ТБ (H_y-ТБ), и обновление результатов анализа ИДП с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ)[41]. Финансирование этой деятельности осуществляли Американское общество специалистов в области торакальной медицины (ATS), Американское общество инфекционистов (IDSA) и Центры контроля и профилактики заболеваний США (U.S. CDC). ATS/CDC/IDSA и ГПТБ ВОЗ договорились о взаимном обмене результатами этих двух анализов в целях их использования при пересмотре соответствующих руководств по лечению ТБ.

[41] Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

Руководство ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, редакция 2018 г.

Содержащиеся в настоящем документе рекомендации и замечания были составлены по итогам дискуссии специальной группы по разработке рекомендаций (ГРР) под эгидой Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ГПТБ), заседание которой состоялось в Версуа (Швейцария) 16–20 июля 2018 г. (см. онлайн-приложение 3). ВОЗ выражает признательность многочисленным пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, данные которых позволили разработать новое руководство ВОЗ. ВОЗ благодарит за вклад, сделанный группой при подготовке к этому совещанию, в ходе мероприятия и после него, особо отмечая работу Holger SCHÜNEMANN (председатель и методист GRADE), Geraint (Rhys) DAVIES (сопредседатель) и других членов ГРР: Eden ABADIANO MARIANO, Susan ABDEL RAHMAN, Sarabjit S CHADHA, Daniela CIRILLO, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Bernard FOURIE, Edwin HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Payam NAHID, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Adman Skirry SHABANGU, Sabira TAHSEEN, Carrie TUDOR, Zarir UDWADIA и Andrew VERNON (онлайн-приложение 4). Кроме того, ВОЗ благодарит группу представителей Университета Макгилла (Монреаль, Канада), которые провели систематические обзоры и сбор и анализ индивидуальных данных пациентов, а именно Syed ABIDI, Faiz AHMAD KHAN, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN и Dick MENZIES.

ВОЗ также выражает признательность экспертам группы внешних рецензентов (ГВР), которые представили замечания по проекту документа до его окончательной доработки: Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Андрею МАРЬЯНДЫШЕВУ, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ и Carlos TORRES.

Координацию процесса составления настоящего руководства осуществляли Dennis FALZON (ГПТБ ВОЗ) и Kerri VINEY (докладчик ВОЗ) под руководством и контролем Ernesto JARAMILLO и Karin WEYER (ГПТБ ВОЗ) и общим руководством директора ГПТБ ВОЗ Tereza KASAEVA. Авторы с благодарностью отмечают вклад в составление настоящего руководства других сотрудников ВОЗ, работающих в Руководящем комитете по разработке рекомендаций: Nicola COCCO, Giuliano GARGIONI, Christopher GILPIN, Licé GONZALEZ- ANGULO, Malgorzata GRZEMSKA, Алексея КОРОБИЦЫНА, Corinne MERLE, Фуада МИРЗАЕВА, Lorenzo MOJA, Piero Luigi OLLIARO, Andreas Alois REIS, Satvinder SINGH и Matteo ZIGNOL. По итогам серии замечаний, сделанных членами ГРР, ГВР и Руководящего комитета ВОЗ, документ был окончательно доработан и в ноябре 2018 г. представлен для вынесения экспертного заключения Комитету ВОЗ по обзору разработки руководств (КОРР) в соответствии с процессом внутреннего утверждения документов ВОЗ.

ВОЗ благодарит всех предоставивших отчеты об исследованиях в ответ на открытый запрос о предоставлении данных *(46)*, включая различные национальные программы по борьбе с ТБ, проект «Вызов туберкулезу» (Gunta DRAVICIENE, Мавлуда МАХМУДОВА Юлия АЛЕШКИНА), Стратегию по ликвидации туберкулеза (Carole MITNICK, Francis VARAINE), компанию Johnson & Johnson Services, Inc. (Tine DE MAREZ, Chrispin KAMBILI), компанию Otsuka (Marc DESTITO, Lawrence GEITER, Rajesh GUPTA, Jeffery HAFKIN, Keiso YAMASAKI), клиническое испытание STREAM (Sarah MEREDITH, Andrew NUNN, Patrick PHILLIPS, Ira D. RUSEN) и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (Alberto PIUBELLO, Valérie SCHWOEBEL, Arnaud TREBUCQ) (см. также онлайн-приложение 9). Yinyin XIA и Андрей МАРЬЯНДЫШЕВ оказали помощь в работе с исследованиями на китайском и русском языках соответственно. Члены *Глобальной целевой группы ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) противотуберкулезных препаратов*

внесли вклад в обновление схем дозировок препаратов (приложение 2). ВОЗ благодарит Американское общество специалистов в области торакальной медицины, Центры контроля и профилактики заболеваний США, Американское общество инфекционистов, Европейское общество специалистов в области респираторных заболеваний и канадские институты медицинских исследований за поддержку, оказанную Университету Макгилла в деле консолидации сделанных ранее записей о длительных режимах лечения в массивах индивидуальных данных пациентов, использовавшихся при пересмотре 2018 г. *(43)*.

Финансирование пересмотра настоящего руководства было обеспечено за счет грантов правительства Российской Федерации в рамках программы «Ускорение межсекторальных действий по ликвидации глобальной эпидемии туберкулеза на 2018–2020 гг.» (WCCPRD6702601) и гранта ЮНИТЭЙД № 2016-10-WHO Tuberculosis 19-2017-e.

Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2011 г.

Координацию пересмотра *Руководства по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (2011 г.)* осуществлял Dennis FALZON под руководством Ernesto JARAMILLO и Léopold BLANC (Департамент по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения). Мы с признательностью отмечаем вклад следующих экспертов и технических групп.

Группа по разработке рекомендаций (область специализации указана в скобках)

Jaime BAYONA, Socios En Salud Sucursal, Перу (программное руководство, общественное здравоохранение)

José A. CAMINERO, Главная университетская клиника г. Гран-Канария, Испания, и UNION, Париж, Франция (клиническая практика)

Charles L. DALEY, больница National Jewish Health, Соединенные Штаты Америки (клиническая практика)

Agnes GEBHARD, фонд борьбы с туберкулезом KNCV, Нидерланды (программное руководство)

Myriam HENKENS, организация «Врачи без границ», Франция (программное руководство)

Timothy H. HOLTZ, исследовательская программа по ВИЧ/ЗППП, Центры контроля и профилактики заболеваний США (CDC), Азиатское региональное отделение, Таиланд (эпидемиология, эпиднадзор, оценка программ)

Joël KERAVEC, проект «Научная организация управления в здравоохранении», Бразилия (управление лекарственными препаратами)

Salmaan KESHAVJEE, Гарвардская медицинская школа, Соединенные Штаты Америки (программное руководство, общественное здравоохранение)

Aamir J. KHAN, программа по борьбе с ТБ в сети больниц Indus, Пакистан (эпидемиология, программное руководство)

Vaira LEIMANE, Государственный центр инфектологии, Клиника туберкулеза и болезней легких, Латвия (программное руководство, клиническая практика)

Андрей МАРЬЯНДЫШЕВ, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация (клиническая практика)

Carole D. MITNICK, Гарвардская медицинская школа, Соединенные Штаты Америки (эпидемиология, программная поддержка)

Gloria NWAGBONIWE, общественная организация «Альянс за надежду», Нигерия (гражданское общество)

Domingo PALMERO, отделение пульмонологии, больница Муньис, Аргентина (клиническая практика)

Ma. Imelda QUELAPIO, Фонд по борьбе с тропическими болезнями, Филиппины (программное руководство)

Michael L. RICH, организация «Партнеры во имя здоровья», Соединенные Штаты Америки (клиническая практика)

Sarah ROYCE, программа PATH («Надлежащие технологии в здравоохранении»), Соединенные Штаты Америки (эпиднадзор, общественное здравоохранение)

Sabine RÜSCH-GERDES, Национальный референс-центр по микобактериям, Германия (специалист лаборатории)

Archil SALAKAIA, проект «Научная организация управления в здравоохранении», Соединенные Штаты Америки (программное руководство)

Rohit SARIN, Институт фтизиатрии и смежных заболеваний им. Лала Рама Сарупа, Индия (клиническая практика)

Holger SCHÜNEMANN, Университет Макмастера, Канада (председатель группы по разработке рекомендаций; эпидемиология, методология рекомендаций)

Елена СКАЧКОВА, Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза, Российская Федерация (эпиднадзор)

Francis VARAINE, организация «Врачи без границ», Франция (клиническое и программное руководство)

Штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария

Департамент по борьбе с туберкулезом: Léopold BLANC, Dennis FALZON, Christopher FITZPATRICK, Katherine FLOYD, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Christian GUNNEBERG, Ernesto JARAMILLO, Christian LIENHARDT, Фуад МИРЗАЕВ, Paul NUNN, Mario C. RAVIGLIONE, Delphine SCULIER, Fraser WARES, Karin WEYER, Matteo ZIGNOL.

Департамент по ВИЧ: Chris DUNCOMBE, Marco Antonio DE AVILA VITORIA

Группа внешних рецензентов (в скобках указана область специализации экспертов, не являющихся сотрудниками ВОЗ)

Samiha BAGHDADI, Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья, Египет

Mercedes BECERRA, Гарвардская медицинская школа, Соединенные Штаты Америки (научный сотрудник)

Vineet BHATIA, Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия

Masoud DARA, Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания

Mirtha DEL GRANADO, Региональное бюро ВОЗ для стран Америки, Соединенные Штаты Америки

Reuben GRANICH, Департамент ВОЗ по ВИЧ, Швейцария

Lindiwe MVUSI, Министерство здравоохранения, ЮАР (программное руководство)

Nani NAIR, Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия

Norbert NDJEKA, Департамент здравоохранения, ЮАР (программное руководство, клиническая практика)

Wilfred A.C. NKHOMA, Региональное бюро ВОЗ для стран Африки, Зимбабве

Katsunori OSUGA, Региональное бюро стран ВОЗ для стран западной части Тихого океана, Филиппины

Hendrik Simon SCHAAF, кафедра педиатрии и детского здоровья, Университет Стелленбоса и детская больница им. Тигерберга, ЮАР (клиническая практика, МЛУ-ТБ у детей, эпиднадзор)

Catharina VAN WEEZENBEEK, Региональное бюро ВОЗ для стран западной части Тихого океана, Филиппины

Ирина ВАСИЛЬЕВА, Центральный научно-исследовательский Институт туберкулеза РАМН, Российская Федерация (исследования, клиническая практика)

Wang Xie XIU, Центр по контролю и профилактике заболеваний, Тяньцзин, Китай (эпиднадзор)

Richard ZALESKIS, Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания

Группы анализа фактических данных

Chunling LU, Carole D. MITNICK – Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, Соединенные Штаты Америки и Richard A. WHITE – Гарвардская школа общественного здравоохранения, Бостон, Массачусетс, Соединенные Штаты Америки

Gail KENNEDY, George RUTHERFORD, Karen STEINGART – Калифорнийский университет (Сан-Франциско), Калифорния, Соединенные Штаты Америки

Matthew ARENTZ, David HORNE, Patricia PAVLINAC, Judd L. WALSON – Вашингтонский университет, Сиэтл, Вашингтон, Соединенные Штаты Америки

Melissa BAUER, Richard (Dick) MENZIES, Olivia OXLADE – Университета Макгилла, Монреаль, Квебек, Канада

Консультанты: Patricia WHYTE, Университет Гриффита, Квинсленд, Австралия (разработка рекомендаций)

Разработка и публикация пересмотренной версии данного руководства от 2011 г. осуществлена благодаря щедрой финансовой поддержке Агентства США по международному развитию (ЮСАИД).

Руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2016 г.

Содержащиеся в настоящем документе рекомендации и замечания были составлены по итогам дискуссии специальной группы по разработке рекомендаций (ГРР) под эгидой Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ГПТБ), заседание которой состоялось в Женеве (Швейцария) 9–11 ноября 2015 г. (см. онлайн-приложение 3). ВОЗ благодарит за вклад, внесенный группой и ее членами при подготовке к этому совещанию, в ходе мероприятия и после него, особо отмечая работу Holger SCHÜNEMANN (председатель и методист GRADE), Charles L. DALEY (сопредседатель) и других экспертов: Farhana AMANULLAH, Jose A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY, Luis Gustavo DO VALLE BASTOS, Michel GASANA, Agnes GEBHARD, Армена АЙРАПЕТЯНА, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Lindsay MCKENNA, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, James

SEDDON, Tom SHINNICK, Елены СКРЯГИНОЙ и Carlos TORRES-DUQUE (онлайн-приложение 4). ВОЗ также благодарит экспертов группы внешних рецензентов (ГВР), которые представили замечания в ходе подготовки к совещанию и по проекту документа до его окончательной доработки: Chen-Yuan CHIANG, Vaira LEIMANE, Guy MARKS, Norbert NDJEKA, Lee REICHMAN, Rohit SARIN и Dalene VON DELFT.

Координацию процесса составления настоящего руководства осуществляли Dennis FALZON и Elizabeth HARAUSZ (консультант) под руководством и контролем Ernesto JARAMILLO и Karin WEYER и общим руководством директора ГПТБ ВОЗ Mario RAVIGLIONE. Авторы с благодарностью отмечают вклад в составление настоящего руководства других сотрудников ВОЗ, работающих в Руководящем комитете по разработке рекомендаций: Nathan FORD, Giuliano GARGIONI, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LONNROTH, Фуад МИРЗАЕВ, Linh NHAT NGUYEN, Marco Antonio VITORIA, Fraser WARES, Diana WEIL и Matteo ZIGNOL. Окончательный вариант текста руководства был направлен для рецензирования следующим сотрудникам региональных бюро ВОЗ: Masoud DARA (Европа), Mirtha DEL GRANADO (Америка), Daniel KIBUGA (Африка), Hyder KHURSHID (Юго-Восточная Азия), Mohammed ABDEL AZIZ (Восточное Средиземноморье) и Nobuyuki NISHIKIORI (западная часть Тихого океана). По итогам серии замечаний, сделанных членами ГРР, ГВР и Руководящего комитета ВОЗ в начале 2016 г., документ был окончательно доработан и в марте 2016 г. представлен Комитету ВОЗ по обзору разработки руководств (КОРР) в соответствии с процессом внутреннего утверждения документов ВОЗ. Финансирование пересмотра данного руководства было предоставлено Агентством США по международному развитию (ЮСАИД) посредством объединенного гранта ЮСАИД-ВОЗ № GHA-G-00-09-00003/US-2014-735.

Руководство по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами, редакция 2017 г.

Содержащиеся в настоящем документе рекомендации и замечания были составлены группой по разработке рекомендаций (ГРР) под эгидой Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ГПТБ), заседание которой состоялось в Женеве (Швейцария) 11–13 июля 2016 г. ВОЗ с признательностью отмечает вклад членов ГРР.

Holger SCHÜNEMANN (методист GRADE) председательствовал на совещании ГРР, в ходе которого группа собрала, обобщила и оценила представленные на совещании фактические данные, что позволило провести пересмотр данного руководства в 2017 г.

ВОЗ также благодарит экспертов ГРР, оказывавших консультативную помощь до, во время и после совещания: Si Thu AUNG; Frank BONSU, Jeremiah CHAKAYA, Lucy CHESIRE, Daniela CIRILLO, Poonam DHAVAN, Kelly DOOLEY, Kathy FIEKERT, Mike FRICK, Андрея МАРЬЯНДЫШЕВА, Nguyen Viet NHUNG, Ejaz QADEER, Abdul Hamid SALIM, Simon SCHAAF, Pedro SUAREZ, Carrie TUDOR и Justin Wong Yun YAW.

Важно отметить, что эта работа не была бы завершена без вклада Американского общества специалистов в области торакальной медицины / Центров контроля и профилактики заболеваний / Американского общества инфекционистов (ATS/CDC/IDSA), которые на раннем этапе работы над руководством согласились предоставить профили фактических данных и результаты систематических обзоров лечения лекарственно-чувствительного ТБ, подготовленные для пересмотра руководства ATS/CDC/IDSA по лечению ТБ[42]. Это партнерство также позволило Руководящему комитету ВОЗ наладить прочное партнерство с вышеуказанными исследовательскими группами для подготовки и презентации профилей фактических данных на совещании ГРР. ВОЗ хотела бы выразить свою признательность

[42] Сотрудникам ГПТБ ВОЗ также было предложено принять участие в разработке руководств ATS/CDC/IDSA.

следующим учреждениям: Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США; Университет Макгилла, Монреаль, Канада; Сиднейский университет, Австралия; Школа общественного здравоохранения им. Джона Хопкинса Блумберга, Балтимор, США; Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада; а также сотрудникам вышеперечисленных учреждений (Narges ALIPANAH, Lelia CHAISSON, Gregory FOX, Jennifer HO, James JOHNSTON, Richard MENZIES, Cecily MILLER, Payam NAHID).

Помимо этого, ВОЗ благодарит за анализ окончательного текста документа внешних рецензентов: Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Vaira LEIMANE, Lee REICHMAN, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT и Fraser WARES. Окончательный вариант текста руководства был направлен для рецензирования следующим сотрудникам региональных бюро ВОЗ: Mohamed AZIZ (Восточное Средиземноморье), Masoud DARA (Европа), Mirtha DEL GRANADO (Америка), Hyder KHURSHID (Юго-Восточная Азия), Daniel KIBUGA (Африка) и Nobuyuki NISHIKIORI (западная часть Тихого океана).

Координацию процесса составления настоящего руководства осуществляли Giuliano GARGIONI, Linh NGUYEN и Elizabeth HARAUSZ под руководством Malgorzata GRZEMSKA и общим руководством директора ГПТБ Mario RAVIGLIONE. Авторы с благодарностью отмечают вклад сотрудников ВОЗ, принимавших участие в работе Руководящего комитета ВОЗ по разработке рекомендаций, который обеспечивал техническое руководство в процессе подготовки настоящего документа, а именно: Dennis FALZON, Ernesto JARAMILLO, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LÖNNROTH, Nicola MAGRINI, Фуад МИРЗАЕВ, Marco VITORIA, Diana WEIL, Karin WEYER и Matteo ZIGNOL. ВОЗ благодарит Soleil LABELLE за секретариатскую поддержку и составление уведомлений о конфликте интересов, а также Annabel BADDELEY и Lana SYED – за рецензирование разделов о ТБ/ВИЧ и уходе за пациентами. Административную поддержку оказывала Natacha BARRAS.

По итогам серии замечаний, сделанных членами ГРР, внешними рецензентами и Руководящим комитетом ВОЗ в конце 2016 г., документ был окончательно доработан и в январе 2017 г. представлен Комитету ВОЗ по обзору разработки руководств в соответствии с процессом внутреннего утверждения документов ВОЗ. ВОЗ благодарит Агентство США по международному развитию (ЮСАИД) за финансовую поддержку, оказанную посредством грантов ЮСАИД-ВОЗ № US-2015-823 и US-2015-827. Содержание настоящего документа не обязательно отражает позицию ЮСАИД или правительства США.

Библиография

1. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6; http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
3. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva; World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
4. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
5. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance). Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2014.11; http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
8. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
9. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A Proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):347–52.
10. National Institutes of Health (National Cancer Institute). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services; 2009 (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/ CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
11. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.28; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
12. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
13. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640–5.
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. Chest. 2001;119(6):1730–6.

15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(11):952–8.

16. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2008;8(1):6.

17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018;6(4):265–75.

18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7):1431–46.

19. Centers for Disease Control and Prevention: Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50(34):733.

20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. S Afr J Commun Disord. 1996;43:3–6.

21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkekol FÖ, Baççıoğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. Respir Med. 2006;100(10):1834–42.

22. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug- resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(3):275–81.

23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2012;39(3):626–34.

24. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.12l; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250586/1/9789241511261-eng.pdf?ua=1, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

26. Bollela V, Namburete N, Feliciano C, Macheque D, Harrison L, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(8):1099–104.

27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):603.

28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. Clin Infect Dis. 2012;55(8):1154–63.

29. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf; по состоянию на 18 июля 2019 г.).

30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. Женева: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

31. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1185–92.

32. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis

drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.07; http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

33. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. Indian J Med Res. 2012;136(6):979.
34. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997;32(2):101–19.
35. HIV drug interactions. In: University of Liverpool [веб-сайт] (https://www.hiv-druginteractions.org/checker, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
36. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. Sci Rep. 2018;8(1):3246.
37. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147–95.
38. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.
39. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392(10150):821–34.
40. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. PLOS Med. 2018;15(7):e1002591.
41. Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. Thorax. 2014;69(5):458–64.
42. WHO | Tuberculosis (TB). Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. In: World Health Organization [веб-сайт] (http://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
43. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. In: NIH. US Library of Medicine; ClinicalTrials.gov [веб-сайт] (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
44. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.20; http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
45. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45(1):161–70.
46. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3244–53.
47. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis. 2010;90(6):375–92.
48. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(10):6297–301.
49. WHO, Global Fund, GDF. Frequently asked questions on the WHO Rapid Communication: key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB. 2018 (http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug- resistant-tb/treatment/MDR_RR-TB-TaskForce-FAQs-v1.pdf, по состоянию на 18 июля 2019

г.).

50. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva; World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.6; http://apps. who.int/iris/bitstream/10665/260440/1/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
51. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization/FIND; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
52. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, fifth edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/TB/2015.13; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174897/1/9789241549134_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
53. BRIEFING PACKAGE Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA. SirturoTM (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Applicant: Janssen Research and Development, L.L.C FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Silver Spring, MD Date: November 28, 2012. (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
54. Sirturo (bedaquiline). In: European Medicines Agency [веб-сайт] (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730. jsp&mid=WC0b01ac058001d124, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
55. Deltyba (delamanid). In: European Medicines Agency [веб-сайт] (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba, accessed 1 March 2019).
56. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. Geneva: World Health Organization; 2012 (WHO/HTM/TB/2011.22; http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
57. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014;15:353.
58. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/ tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/WHO PositionStatementShorterRegimensSTREAMStage1.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
59. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):684–92.
60. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(5):517–24.
61. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(10):1188–94.
62. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(1):17–25.
63. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen. Geneva: World Health

Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.2; http://www.who.int/tb/publications/2018/, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

64. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(11):1553–5.
65. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160–70.
66. Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.11; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112652/9789244504635_rus.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
67. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. Lancet Respir Med. 2013;1(6):462–70.
68. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of Mycobacterium tuberculosis DNA with higher levels of rifapentine exposure. J Clin Microbiol. 2016;54(12):3028–33.
69. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. Clin Infect Dis. 2005;40(7):968–75.
70. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;375(9728):1798–807.
71. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. Emerg Infect Dis. 2008;14(11):1700–6.
72. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. J Infect. 2006;53(1):5–11.
73. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. Eur Respir J. 2010;36(3):584–93.
74. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. Eur Respir J. 2007;30(4):623–6.
75. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. [Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium]. Medicina (Mex). 2006;66(5):399–404. [статья на испанском языке].
76. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(10):1182–9.
77. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. BMC Infect Dis. 2009;9(1):42.
78. Jamal LF, Guibu IA, Tancredi MV, Ramalho MO, Vasconcelos GM, Cota IN et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. In: XV International AIDS Conference. 11–16 July 2004;15. [Abstract no. ThPeA6953]. (https://gateway.nlm.nih.gov/result_am?query=Reliability%20 and%20usefulness%20of%20TB/HIV%20co-infection%20data%20proceeding%20from%20developing%20 countries&id=102280737&itemnum=1&amhighlight=Yes&amsort=Relevance, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

79. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков: Рекомендации с позиций Общественного здравоохранения. Пересмотренное издание 2010 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/90862/9789244599761_rus.pdf, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
80. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med. 2010;362;697–706.
81. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, QasbaSS et al., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5521. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365:1482–91.
82. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 18th International AIDS Conference Vienna, Austria, 18–23 July 2010 (www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
83. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an Adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;62(7):887–95.
84. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16(1):262 (http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0, по состоянию на 18 июля 2019 г.).
85. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345(8964):1545–8.
86. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999;93(5):552–7.
87. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):848–54.
88. Tuberculosis Research Centre . A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(6):509–17.
89. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. Lancet. 2001;357(9257):664–9.
90. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet. 1998;352(9137):1340–3.
91. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(6):550–4.
92. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. Indian J Med Sci. 2002;56(1):19–21.
93. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(12):1061–5.
94. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(5):409–13.
95. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(10):912–9.
96. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000.

Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):662–5.

97. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(8):730–4.

98. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. Indian J Tuberc. 2005;52(2):73–7.

99. Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. Trop Doct. 2006;36(3):163–5.

100. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(7):762–8.

101. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2007;13(3):664–9.

102. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. Adv Respir Med. 2009;77(1):11–22.

103. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. Respir Res. 2009;10(1):121.

104. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. Int J Nurs Stud. 2009;46(3):302–9.

105. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. BMC Health Serv Res. 2009;9(1):169.

106. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. Scand J Infect Dis. 2010;42(4):281–7.

107. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. S Afr Med J. 2014;104(5):362–8.

108. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994;330(17):1179–84.

109. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. Chest. 2001;120(5):1514–9.

110. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(2):137–41.

111. Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? Trop Med Int Health. 2002;7(3):271–9.

112. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(5):561–6.

113. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):544–9.

114. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):289–92.

115. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. PLoS One. 2008;3(8):e3089.

116. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(2):232–7.

117. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. J Bras Pneumol. 2011;37(2):223–31.

118. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. PLoS One. 2014;9(2):e88937.

119. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. PLoS One. 2014;9(3):e92131.

120. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS. 1994;8(8):1103–8.

121. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. BioMed Res Int. 2014;2014 (Article ID 937817).

122. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(2):215–21.

123. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):458–64.

124. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S86–91.

125. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(6):800–2.

126. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. J Health Syst Res. 2008;2(2):1127–34.

127. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. Public Health Action. 2013;3(3):230–4.

128. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Trop Med Int Health. 1997;2(7):700–4.

129. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community- based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. Trop Med Int Health. 2003;8(3):204–10.

130. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(10):1248–54.

131. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. Trop Med Int Health. 2004;9(5):559–65.

132. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9514):903–9.

133. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and "compliance": lessons from rural Haiti. Semin Respir Infect. 1991;6(4):254–60.

134. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(12):1360–6.

135. Soares EC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(12):1581–6.

136. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. PLoS One. 2013;8(5):e63174.

137. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients - a retrospective cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e57719.

138. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. Scand J Caring Sci. 2013;27(1):117–22.

139. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. Chest. 1998;114(5):1239–43.

140. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, Barnsley J, Arenovich T van Lettow M, et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. Implement Sci. 2015;10(1):38.

141. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. PLoS One. 2009;4(5):e5443.

142. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(5):497–505.

143. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. Respiration. 2005;72(4):375–80.

144. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran M-B, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(12):1073–80.

145. Baral SC, Aryal Y, Bhattrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. BMC Public Health. 2014;14(1):46.

146. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. BMJ. 2009;339:b4248.

147. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. Trials. 2013;14(1):154.

148. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. Singapore Med J. 2010;51(12):957.

149. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD006086.

150. Álvarez Gordillo G del C, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. Rev Panam Salud Pública. 2003;14(6):402–8.

151. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia. Soc Sci Med. 2003;56(10):2009–18.

152. Dick J, Lombard C. Shared vision–a health education project designed to enhance adherence to anti-

tuberculosis treatment [planning and practice]. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(2):181–6.

153. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):333–9.

154. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(10):920–5.

155. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(6):657–62.

156. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S48–55.

157. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TN do, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. Rev Saude Publica. 2010;44(2):339–43.

158. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S92–8.

159. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S80–5.

160. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. East Mediterrranean Health J. 2003;9(4):709–17.

161. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(8):732–40.

162. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution - a study from New Delhi. Indian J Tuberc. 2003;50:143–50.

163. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(7):599–608.

164. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(12):1524–9.

165. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(9):838–42.

166. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(1):90–6.

167. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(5):588–93.

168. Wade VA, Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. PLoS One. 2012;7(11):e50155.

169. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. J Med Assoc Thai. 2013;96(3):365–73.

170. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. Health Educ Q. 1990;17(3):253–66.

171. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux

soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. Santé Publique. 2009;21(5):485–97.

172. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(4):380–6.

173. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. J Clin Nurs. 2008;17(7):869–75.

174. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(1):84–9.

175. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: a parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. J Mob Technol Med. 2012;1(4S):23–4.

176. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. Tubercle. 1981;62(2):103–12.

177. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011;42(6):1444–51.

178. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? East Mediterr Health J. 2003;9(4):702–8.

179. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185–90.

180. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380–9.

181. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(4):313–9.

182. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PLoS Med. 2015;12(9):e1001876.

183. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. BMC Public Health. 2012;12(1):621.

184. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6):1271–9.

185. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011;105(6):320–6.

186. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):345–9.

187. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. Telemed J E Health. 2012;18(1):24–31.

188. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. West Pac Surveill Response J. 2013;4(1):34–8.

189. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(8):1056–64.

190. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances

improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? West Pac Surveill Response J. 2013;4(1):19.

191. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. Infect Dis Poverty. 2012;1(1):9.

192. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. J Bras Pneumol. 2009;35(10):992–7.

193. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador 's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(1):44–8.

194. Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. J Infect. 2010;61(3):235–43.

195. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar…: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(1):96–8.

196. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: an intervention to improve case management in Pakistan. BMC Health Serv Res. 2011;11(1):187.

197. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. Addiction. 2013;108(8):1387–96.

198. Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. Eur Respir J. 2012;40(1):133–42.

199. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. Lancet. 2002;359(9322):1980–9.

200. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. PLoS Med. 2006;3(9):e352.

201. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug- resistant tuberculosis. Pharmacoeconomics. 2012;30(1):63–80. Erratum in: Pharmacoeconomics. 2012;30(1):81.

202. Стратегия по ликвидации туберкулеза. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/ru/, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

203. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(4):441–8.

204. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(7):955–60.

205. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(2):163–71.

206. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. Trop Med Int Health. 2016;21(2):176–82.

207. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(2):172–8.

208. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug- resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. Chest. 2001;120(2):343–8.

209. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2017;95(8):584–93.

210. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009. (WHO/HTM/TB/2009.419).

211. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q). In: NIH US Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [веб-сайт] (https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397, по состоянию на 18 июля 2019 г.).

Приложение 1. Вопросы PICO

1a. Вопрос PICO из Руководства ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза, 2018 г.

Вопрос 1. ***Какой по составу и длительности режим лечения (по сравнению с терапией рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом на протяжении 6 и более месяцев) приводит к более высокой вероятности успеха при наименьшем возможном риске причинения вреда у пациентов с изониазид-устойчивым туберкулезом (кроме МЛУ-ТБ)?***

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Случаи изониазид-устойчивого ТБ: с мутацией *kat*G или без нее и применением нормальных/высоких доз изониазида;	6REZ	>6REZ	• Завершение лечения или бактериологическое излечение к концу лечения • Неэффективное лечение ± рецидив Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости
с мутацией промотора *inh*A или без нее и применением нормальных/высоких доз изониазида;	6+RE + 2Z + фторхинолон	6+REZ	
с малой вероятностью эффективности этамбутола, пиразинамида или инъекционных препаратов;	6+REZ + фторхинолон	6+REZ	
с лечением от ТБ в анамнезе; с тяжелой формой заболевания; с ВИЧ; с ВИЧ на антиретровирусной терапии; у детей (0–14 лет); у пациентов с диабетом.	6+REZ + инъекционный препарат	6+REZ	

E: этамбутол; H: изониазид; R: рифампицин; Z: пиразинамид.

1b. Вопросы PICO из *Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, редакция 2018 г.*

Вопрос 1. ***Приведет ли использование короткого (9–12 месяцев) режима лечения к безопасному улучшению результатов у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ) с большей вероятностью, чем использование длительных режимов, соответствующих указаниям ВОЗ?***[43]

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ: a) ранее получавшие или не получавшие препараты второго ряда; b) с тяжелой формой заболевания (полости распада на рентгенографии); c) с дополнительными видами лекарственной устойчивости (к препаратам первого и второго ряда; специфические мутации, дающие устойчивость к H, Z, ETO, фторхинолону, инъекционному препарату и т. д.); d) с применением этамбутола, этионамида или пиразинамида в анамнезе; e) дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии отдельной категории); f) пациенты с ВИЧ (± АРВ); g) беременные женщины; h) пациенты с диабетом; i) пациенты с внелегочным ТБ; j) пациенты с недоеданием.	- Продолжительность 9–12 месяцев - Инъекционный препарат в течение 4–6 месяцев - Комбинация препаратов (обычно 7 в интенсивной фазе и 4–5 в поддерживающей фазе)	- Применение по меньшей мере четырех эффективных препаратов второго ряда плюс пиразинамид - Инъекционный препарат в течение около 8 месяцев, но не менее 4 месяцев после конверсии культуры - Общая продолжительность лечения около 20 месяцев, но не менее 18 месяцев после отрицательного результата конверсии культуры - Инъекционный препарат до момента конверсии мазка и общая продолжительность лечения не менее 12	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты

[43] На момент формулирования данного вопроса PICO характеристики длительного и короткого режимов соответствовали описанию, приведенному в Руководстве ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2016 г. (apps.who.int/iris/bitstr eam/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf, на англ. яз.). Предыдущая рекомендация ВОЗ относительно длительного режима представлена в Руководстве, редакция 2011 г. (whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_ eng.pdf, на англ. яз.). Рекомендованные ВОЗ длительные режимы, упомянутые в данном приложении, имеют продолжительность 18 месяцев или более.

		месяцев после конверсии мазка	• Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); Eto: этионамид; H: изониазид; МЛУ/РУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ТБ: туберкулез; Z: пиразинамид.

Вопрос 2. *Какие отдельные препараты с большей вероятностью улучшат результаты у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ) при использовании в составе длительного режима, соответствующего указаниям ВОЗ*[44]

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
МЛУ/РУ-ТБ **без** устойчивости **или** тяжелой непереносимости препаратов второго ряда МЛУ/РУ-ТБ **с** устойчивостью **или** тяжелой непереносимостью: • фторхинолонов, в том числе Ofx и Cpx (по сочетанию мутаций); • обоих классов инъекционных препаратов второго ряда; • фторхинолонов + инъекционных препаратов второго ряда (т. е. ШЛУ-ТБ ± другая устойчивость); • пиразинамида; • препаратов группы C (этионамид, протионамид, циклосерин, теризидон, линезолид и клофазимин); c) дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии	Режим второго ряда в соответствии с рекомендациями ВОЗ, который ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ[45]:		• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход)
	– фторхинолоны (Mfx/Lfx/Gfx)	– без фторхинолонов или с фторхинолонами другого поколения (Ofx/Mfx/Lfx/Gfx)	
	– инъекционные препараты (Km/Am/Cm)[46]	– без инъекционных препаратов или с другими препаратами (Km/Am/Cm)	
	– протионамид или этионамид	– без протионамида или этионамида	
	– циклосерин или теризидон	– без циклосерина или теризидона	
	– линезолид	– без линезолида	
	– клофазимин	– без клофазимина	
	– пиразинамид	– без пиразинамида	
	– изониазид в высокой дозе	– без изониазида в высокой дозе	
	– этамбутол	– без этамбутола	

[44] Фактические данные, собранные для ответа на этот вопрос PICO, будут использованы для пересмотра рекомендуемой в настоящий момент последовательности для длительного режима (см. таблицу 6 в *(6)*). В частности, будет изучено оптимальное применение бедаквилина, деламанида и их комбинации.

[45] Прямое сравнение препаратов для лечения МЛУ-ТБ в различных дозировках проводилось в крайне малом количестве исследований. При наличии подобной информации она будет использована для систематического обзора и публикации результатов.

[46] Интерес будут представлять дополнительные сведения об эффективности и безопасности применения инъекционных препаратов трижды в неделю (в дозировке 15 или 25 мг/кг/сут) по сравнению с ежедневным применением.

отдельной категории); d) пациенты с ВИЧ (± АРВ); e) беременные женщины; f) пациенты с диабетом; g) пациенты с внелегочным ТБ; h) пациенты с недоеданием.	– бедаквилин	– без бедаквилина	• Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости
	– деламанид	– без деламанида	
	– индивидуальный препарат группы D3[47]	– без индивидуального препарата группы D3[46]	
	– сутезолид[48]	– без сутезолида	
	– гамма-интерферон[48]	– без гамма-интерферона	
	– перхлозон[48]	– без перхлозона	

Am: амикацин; АРВ: антиретровирусный (препарат); Cm: капреомицин; Cpx: ципрофлоксацин; Eto: этионамид; H: изониазид; Gfx: гатифлоксацин; Km: канамицин; Lfx: Левофлоксацин; МЛУ/РУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; Mfx: моксифлоксацин; Ofx; Офлоксацин; ТБ: туберкулез; ШЛУ-ТБ: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью; Z: пиразинамид.

[47] Препараты группы D3: парааминосалициловая кислота (ПАСК), имипенем-циластатин, меропенем, амоксициллин-клавуланат (используется отдельно или с карбапенемами), тиоацетазон.

[48] На данный момент не сертифицирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейским агентством лекарственных средств (EMA) или другим авторитетным регулирующим органом.

Вопрос 3. ***Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя менее или более пяти эффективных препаратов в интенсивной фазе?***[49]

Группа населения	Вмешательство[44]	Сравнение (текущие рекомендации ВОЗ)	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ: a) с ШЛУ-ТБ или его отсутствием; b) с биомаркерами тяжелой степени ТБ (полости распада на рентгенографии или ММ+); c) получавшие бедаквилин, деламанид и другие индивидуальные препараты в течение более 6 месяцев; d) дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии отдельной категории); e) пациенты с ВИЧ (± АРВ); f) беременные женщины; g) пациенты с диабетом; h) пациенты с внелегочным ТБ; i) пациенты с недоеданием.	– **Увеличение количества препаратов:** вероятная эффективность интенсивной фазы с >5 противотуберкулезными препаратами и поддерживающей фазы с 4 или более препаратами – **Уменьшение количества препаратов:** интенсивная фаза с 4 препаратами, поддерживающая фаза с 3 препаратами Укажите группу, к которой относятся препараты (A, B, C, D1, D2, D3), и их вероятную эффективность	Вероятная эффективность интенсивной фазы с 5 препаратами и поддерживающей фазы с 4 препаратами	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); МЛУ/РУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ММ+: положительный результат микроскопии мазка мокроты; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

[49] Определение «эффективных препаратов» см. в подзаголовке «Практические аспекты» раздела 2. Фактические данные, собранные для ответа на этот вопрос PICO, будут использованы для пересмотра рекомендуемой в настоящий момент последовательности для длительного режима (см. таблицу 6 в *(6)*).

Препараты группы A: левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин.

Препараты группы B: амикацин, капреомицин, канамицин, (стрептомицин).

Препараты группы C: этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид, клофазимин

Препараты группы D1: пиразинамид, этамбутол, изониазид в высокой дозе.

Препараты группы D2: бедаквилин, деламанид.

Препараты группы D3: парааминосалициловая кислота, имипенем-циластатин, меропенем, амоксициллин-клавуланат, (тиоацетазон).

Вопрос 4. ***Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя интенсивную фазу продолжительностью менее или более 8 месяцев?***

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ: a) ранее получавшие препараты первого ряда (для новых случаев или ранее леченных случаев); b) с лечением от МЛУ-ТБ в анамнезе; c) с ШЛУ-ТБ или без него; d) с биомаркерами тяжелой степени ТБ (полости распада на рентгенографии или ММ+); e) с. получавшие бедаквилин, деламанид и другие индивидуальные препараты в течение более 6 месяцев; f) дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии отдельной категории); g) пациенты с ВИЧ (± АРВ);	– Общая продолжительность лечения до 20 месяцев Совпадает по: – количеству вероятных эффективных препаратов	– Общая продолжительность лечения более 20 месяцев (с группировкой по разному количеству месяцев)	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты

h) пациенты с внелегочным ТБ;

- Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); МЛУ/РУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ММ+: положительный результат микроскопии мазка мокроты; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

Вопрос 5. ***Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, используя общую продолжительность лечения менее или более 20 месяцев?***

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ a. ранее получавшие препараты первого ряда (для новых случаев или ранее леченных случаев); b. с лечением от МЛУ-ТБ в анамнезе; c. с ШЛУ-ТБ или без него; d. с биомаркерами тяжелой степени ТБ (полости распада на рентгенографии или ММ+); e. получавшие бедаквилин, деламанид и другие индивидуальные препараты в течение более 6 месяцев; f. дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии отдельной категории); g. пациенты с ВИЧ (± АРВ); h. пациенты с внелегочным ТБ;	– Общая продолжительность лечения до 20 месяцев Совпадает по: – количеству вероятных эффективных препаратов	– Общая продолжительность лечения более 20 месяцев (с группировкой по разному количеству месяцев)	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); МЛУ/РУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ММ+: положительный результат микроскопии мазка мокроты; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

Вопрос 6. ***Какая минимальная продолжительность лечения пациентов с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с указаниями ВОЗ, после конверсии культуры с максимальной вероятностью приведет к лучшим результатам лечения?***

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ: a. с конверсией культуры мокроты по истечении 6 месяцев или без нее; b. ранее получавшие препараты первого ряда (для новых случаев или ранее леченных случаев); c. с лечением от МЛУ-ТБ в анамнезе; d. с ШЛУ-ТБ или без него; e. с биомаркерами тяжелой степени ТБ (полости распада на рентгенографии или ММ+); f. получавшие бедаквилин, деламанид и другие индивидуальные препараты в течение более 6 месяцев; g. дети (0–14 лет)/взрослые (подростки 10–19 лет при наличии отдельной категории); h. пациенты с ВИЧ (± АРВ); i. пациенты с внелегочным ТБ;	Продолжительность лечения после конверсии культуры до 12 месяцев (с различными интервалами) Совпадает по: - продолжительности интенсивной фазы; - количеству вероятных эффективных препаратов	Продолжительность лечения после конверсии культуры более 12 месяцев (с группировкой по разному количеству месяцев)	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое излечение к концу лечения • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); МЛУ/РУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ММ+: положительный результат микроскопии мазка мокроты; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

Вопрос 7. ***Приведет ли мониторинг с ежемесячным посевом культуры в дополнение к микроскопии мазка у пациентов с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на коротком или длительном режимах, составленных в соответствии с указаниями ВОЗ, к более эффективному выявлению отсутствия ответа на лечение?***

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ a. на длительном или коротком режиме; b. ранее получавшие препараты первого ряда (для новых случаев или ранее леченных случаев); c. с лечением от МЛУ-ТБ в анамнезе; d. с ШЛУ-ТБ или без него; e. с биомаркерами тяжелой степени ТБ (полости распада на рентгенографии или ММ+); f. количество вероятных эффективных препаратов; g. пациенты с ВИЧ (± АРВ).	Изменение: – сроков конверсии культуры / количества месяцев с отрицательным результатом посева культуры; – состава конверсии культуры + других показателей ответа на лечение (например, изменения на рентгенографии, необходимость изменения режима)	Ежемесячная микроскопия мазка и посев культуры[50]	• Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Неэффективное лечение или рецидив • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости

АРВ: антиретровирусный (препарат); МЛУ/РУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину; ММ+: положительный результат микроскопии мазка мокроты; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью

[50] Данная рекомендация была приведена в руководстве ВОЗ по лечению ТБ от 2011 г. Она основана на моделировании данных пациентов, находившихся на длительных режимах лечения, у которых был отмечен повышенный риск неэффективного лечения, связанный с сокращением частоты тестирования культуры в поддерживающей фазе *(69)*.

1c. Вопросы PICO из Руководства по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2011 г.

Вопрос 6. ***Увеличит или снизит вероятность результатов, перечисленных в таблице 2, использование препаратов с частично совпадающей и потенциально взаимоусиливающей токсичностью по сравнению с их избеганием у пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-устойчивым ТБ, получающих антиретровирусную терапию?***

Вопрос 7. ***Приведет ли амбулаторное лечение пациентов с МЛУ-ТБ к повышению или снижению вероятности перечисленных в таблице 2 результатов по сравнению со стационарным лечением?***

Таблица 2. Основные возможные результаты при принятии решений о выборе стратегий тестирования и лечения лекарственно-устойчивого ТБ

	Результаты (текст в круглых скобках отражает тот же результат в отрицательной форме)	Средний результат	Сравнительная значимость
1.	Излечение (неэффективное лечение)	8,7	Критически важная
2.	Своевременное начало надлежащего лечения	8,3	Критически важная
3.	Недопущение приобретения или амплификации лекарственной устойчивости	8,1	Критически важная
4.	Выживаемость (смерть от ТБ)	7,9	Критически важная
5.	Отсутствие заболевания после лечения, устойчивое выздоровление (рецидив)	7,6	Критически важная
6.	Контроль за пациентом с ТБ для соблюдения режима лечения (отрыв от лечения или его прерывание вследствие несоблюдения режима)	7,6	Критически важная
7.	Охват населения или доступ к надлежащему лечению лекарственно-устойчивого ТБ	7,5	Критически важная
8.	Конверсия мазка или культуры в ходе лечения	7,4	Критически важная
9.	Ускоренное определение лекарственной устойчивости	7,4	Критически важная
10.	Предотвращение ненужного лечения МЛУ-ТБ	7,2	Критически важная

Результаты (текст в круглых скобках отражает тот же результат в отрицательной форме)	Средний результат	Сравнительная значимость
11. Охват населения или доступ к диагностике лекарственно-устойчивого ТБ	7,1	Критически важная
12. Профилактика или прекращение передачи лекарственно-устойчивого ТБ другим людям, в том числе другим пациентам и медицинским работникам	6,9	Важная, но не критически
13. Минимально возможный период лечения	6,7	Важная, но не критически
14. Снижение токсичности и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты	6,5	Важная, но не критически
15. Стоимость для пациента, включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и потеря заработка в связи с инвалидностью	6,4	Важная, но не критически
16. Исчезновение признаков и симптомов ТБ; возможность возвращения к привычному образу жизни	6,3	Важная, но не критически
17. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими препаратами	5,6	Важная, но не критически
18. Стоимость для программы борьбы с ТБ	5,4	Важная, но не критически

МЛУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

В таблице 2 обобщены результаты с указанием баллов сравнительной значимости, отобранные группой по разработке рекомендаций. Четырнадцать членов группы предложили свои оценки результатов, которые они посчитали наиболее важными при принятии решений о выборе стратегий тестирования и лечения. При оценке результатов членам группы было предложено учитывать социальные факторы. Оценка сравнительной значимости проводилась в порядке возрастания.

1–3 балла: не имеет значения для вынесения рекомендаций о выборе стратегий тестирования и лечения лекарственно-устойчивого ТБ*.

4–6 баллов: важная, но не критическая значимость для вынесения рекомендаций о выборе стратегий тестирования и лечения.

7–9 баллов: критическая значимость для вынесения рекомендаций о выборе стратегий тестирования и лечения.

* В данной категории баллы не присваивались ни одному результату.

1d. Вопрос PICO из *Руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2016 г.*

Вопрос 4. *Могут ли два нижеследующих вмешательства (задержка начала лечения и избирательная хирургия) привести к перечисленным ниже результатам у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ*[51]

Группа населения[52]	Вмешательство	Сравнение	Результат
• Пациенты, проходящие лечение от МЛУ-ТБ • Пациенты, проходящие лечение от ШЛУ-ТБ • Дети (0–14 лет) по сравнению с взрослыми • Пациенты с ВИЧ (на антиретровирусной терапии) • Беременные женщины и пациенты с диабетом	Начало надлежащего лечения в течение 4 недель после постановки диагноза (или обоснованного предположения в пользу диагноза)	Начало лечения по истечении 4 недель после постановки диагноза (или обоснованного предположения в пользу диагноза)	• Излечение / завершение лечения • Конверсия культуры по истечении 6 месяцев • Неэффективное лечение • Рецидив • Выживаемость (или летальный исход) • Нежелательные реакции (тяжесть, тип, класс органов) • Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения)
	Избирательная хирургия (различные виды/стадии ТБ)	Отсутствие избирательной хирургии	

МЛУ-ТБ: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

[51] Выборки могут отличаться по двум подвопросам: пациенты, проходящие хирургические лечение, с большей вероятностью имеют ШЛУ-ТБ, а лица с ВИЧ, находящиеся на АРВ, представляют особую важность для первого подвопроса.

1e. *Вопросы PICO из Руководства по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами, редакция 2017 г.*

Вопрос 10. *Приведут ли какие-либо вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с ТБ?*

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
• Пациенты, проходящие лечение от лекарственно-чувствительного ТБ • Пациенты, проходящие лечение от МЛУ-ТБ • Дети (0–14 лет) и взрослые • Пациенты с ВИЧ-инфекцией и без нее • Пациенты с ТБ	Любое из вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения • Контроль за лечением (ЛНН, терапия под виртуальным (видео-) наблюдением) • Меры, способствующие соблюдению режима лечения (например, мониторы приема препаратов и/или СМС или телефонные напоминания) • Социальная поддержка (просветительская, психологическая, материальная) • Сочетания вышеуказанных вмешательств	Стандартная практика[52]	• Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неэффективное лечение, рецидив, выживаемость / летальный исход • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов) • Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и потеря заработка в связи с инвалидностью) • Стоимость для служб здравоохранения

ЛНН: лечение под непосредственным наблюдением; МЛУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

[52] Стандартная практика: при необходимости осуществляется регулярный прием противотуберкулезных препаратов и проводятся консультации с врачом или другим медицинским работником; лечение ТБ осуществляется бесплатно; предоставляется необходимая информация / осуществляется медико-санитарное просвещение в отношении лечения ТБ.

Вопрос 11. Приведет ли децентрализованное лечение и уход к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с МЛУ-ТБ?

Группа населения	Вмешательство	Сравнение	Результат
Пациенты, проходящие лечение от МЛУ-ТБ	Децентрализованное лечение и уход (осуществляемые неспециализированными или периферийными медицинскими центрами, общинными медицинскими работниками, общинными волонтерами или помощниками при лечении) • ЛНН и поддержка пациентов • Применение инъекционных препаратов в интенсивной фазе • Специализированное лечение сопутствующих заболеваний (например, ВИЧ, диабета, хронических болезней легких или других патологий, таких как ухудшение слуха, нарушения функций почек и печени, неврологические и офтальмологические нарушения)	Лечение и уход предоставляются исключительно специализированными центрами или группами по борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ	• Соблюдение режима лечения (или перерыв вследствие несоблюдения режима лечения) • Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неэффективное лечение, рецидив, выживаемость / летальный исход • Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов) • Приобретение (амплификация) лекарственной устойчивости • Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и потеря заработка в связи с инвалидностью) • Стоимость для служб здравоохранения

ЛНН: лечение под непосредственным наблюдением; МЛУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

Приложение 2. Дозировки препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у взрослых и детей, в зависимости от веса

Дозировки препаратов второго ряда, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у пациентов старше 14 лет, в зависимости от веса

Группа	Препарат выпуска	Суточная доза в зависимости от веса	Форма выпуска	Вес пациентов старше 14 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарий
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
A	*Фторхинолоны* Левофлоксацин	-[c]	Таб. 250 мг	3	3	4	4	4	1,5 г	
			Таб. 500 мг	1,5	1,5	2	2	2		
			Таб. 750 мг	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Моксифлоксацин	Стандартная доза[c,d]	Таб. 400 мг	1	1	1	1	1	400 мг	
		Высокая доза[c,d]	Таб. 400 мг	1 или 1,5	1,5	1,5 или 2	2	2	800 мг	Как в стандартизованном коротком режиме лечения МЛУ-ТБ
	Бедаквилин	-[c]	Таб. 100 мг	4 таб. 1 р/д первые 2 недели; затем 2 таб. 1 р/д пн, ср, пт в течение 22 недель					400 мг	
	Линезолид	-[c]	Таб. 600 мг	(<15 лет)	(<15	1	1	1	1,2 г	

					лет)					
B	Клофазимин	-[c]	Капс. или таб. 50 мг	2	2	2	2	2	100 мг	
			Капс. или таб. 100 мг	1	1	1	1	1	100 мг	
	Циклосерин или теризидон	10–15 мг/кг	Капс. 250 мг	2	2	3	3	3	1 г	
Группа	**Препарат выпуска**	**Суточная доза в зависимости от веса**	**Форма выпуска**	**Вес пациентов старше 14 лет[a]**					**Обычная максимальная суточная доза[b]**	**Комментарий**
				30–35 кг	**36–45 кг**	**46–55 кг**	**56–70 кг**	**>70 кг**		
C	Этамбутол	15–25 мг/кг	Таб. 400 мг	2	2	3	3	3	–	
	Деламанид	–[c]	Таб. 50 мг	2 шт. 2 р/д	2 шт. 2 р/д	2 шт. 2 р/д	2 шт. 2 р/д	2 шт. 2 р/д	200 мг	
	Пиразинамид	20–30 мг/кг	Таб. 400 мг	3	4	4	4	5	–	
			Таб. 500 мг	2	3	3	3	4		
	Имипенем-циластатин	–[c]	Флакон 0,5 г + 0,5 г	2 флакона (1 г + 1 г) 2 р/д					–	Применять с клавулановой кислотой
	Меропенем	–[c]	Флакон 1 г (20 мл)	1 флакон 3 раза в день или 2 флакона 2 р/д					–	Применять с клавулановой кислотой
	Амикацин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[e]	2,5 мл	3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	1 г	
	Стрептомицин	12–18 мг/кг	Флакон 1 г[e]	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					1 г	
	Этионамид или протионамид	15–20 мг/кг	Таб. 250 мг	2	2	3	3	4		Рекомендован прием 1 раз в день, но можно начать с разделения на 2 приема в день до улучшения

									переносимости
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	8–12 г/сут в 2–3 приема	ПАСК натриевая соль (пакетик 4 г)	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1–1,5 шт. 2 р/д	12 г	
		ПАСК (пакетик 4 г)	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1–1,5 шт. 2 р/д		

Группа	Препарат выпуска	Суточная доза в зависимости от веса	Форма выпуска	Вес пациентов старше 14 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарий
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
Прочие препараты[f]	Изониазид	4–6 мг/кг (стандартная доза)[d]	Таб. 300 мг	2/3	1	1	1	1	–	Использование изониазида в таблетках 100 мг может упростить прием некоторых дозировок. Пациентам из групп риска (ВИЧ-инфекция, недоедание) вместе с изониазидом назначают пиридоксин
		10–15 мг/кг (высокая доза)[d]	Таб. 300 мг	1,5	1,5	2	2	2		
	Клавулановая кислота[g]		Таб. 125 мг[g]	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	–	Применяется только с карбапенемами
	Канамицин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[e]	2–2,5 мл	2,5–3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	1 г	Применение аминогликозидов в дозировке 25 мг/кг/сут по пн, ср, пт может снизить токсичность и неприятные ощущения при применении инъекционных
	Капреомицин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[e]	2,5 мл	3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	1 г	

									препаратов в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ
Гатифлоксацин	–[c]	Таб. 400 мг	2	2	2	2	2	800 мг	Не применяется у пациентов в возрасте <18 лет (в настоящее время недоступен в виде препарата с подтвержденным качеством)
Тиоацетазон	–[c]	Таб. 150 мг	1	1	1	1	1	–	Не применяется у пациентов в возрасте <18 лет (в настоящее время недоступен в виде препарата с подтвержденным качеством)

(<15 лет) = у пациентов младше 15 лет используйте отдельную схему дозировок; 2 р/д = 2 раза в день; капс. = капсула; г = грамм; в/м = внутримышечно; в/в = внутривенно; кг = килограмм; мл = миллилитр; мг = миллиграмм; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р-р = раствор; сусп. = суспензия; таб. = таблетка.

[a] Данные дозировки были установлены группой по разработке рекомендаций в ходе подготовки *Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и множественной лекарственной устойчивостью (редакция 2018 г.)*, а также Глобальной целевой группой ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) и другими экспертами. В их основу легли новейшие обзоры и передовой опыт лечения МЛУ/РУ-ТБ. При определении дозировок некоторых препаратов использовались результаты фармакокинетического моделирования на основе принципа аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32, на англ. яз.). В связи с фармакокинетическими свойствами некоторых препаратов предложенные дозы могут превысить указанные в таблице дозировки в мг/кг/сут, чтобы обеспечить концентрацию препарата в крови, аналогичную целевому уровню среднего взрослого пациента. У пациентов весом менее 30 кг используйте схему для пациентов младше 15 лет, если не указано иное. Если для одной весовой категории указано несколько вариантов дозы, выберите более высокую или низкую дозу в зависимости от того, находится ли вес пациента ближе к верхней или нижней границе категории. Следует стремиться назначать дозы, максимально близкие к рекомендованному соотношению мг/кг/сут, обеспечить которое удобнее при использовании жидкостей для парентерального или перорального применения, а также при наличии твердых форм в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток пополам или на более мелкие части. При назначении дозы по верхней или нижней границе диапазона рекомендуется проводить терапевтический мониторинг в целях минимизации нежелательных терапевтических реакций на передозировку и недостаточную дозировку соответственно (особенно актуально для инъекционных препаратов, линезолида и фторхинолонов).

[b] В отдельных случаях лечащий врач может принять решение о превышении этих значений для улучшения терапевтического эффекта.

[c] Дозировка в зависимости от веса не рекомендуется.

[d] При пониженном уровне противомикробной активности, связанной с фармакокинетическим взаимодействием, недостаточной усваиваемостью или другими метаболическими причинами, а также при низкой лекарственной устойчивости штамма возможно применение высокой дозы в случае отсутствия риска токсичности.

[e] Суточная доза в зависимости от веса рассчитана на прием препаратов 6–7 раз в неделю (при приеме в пн, ср, пт возможно увеличение дозировки). Указанные объемы могут отличаться в зависимости от способа разведения. Стрептомицин можно разводить тремя различными способами.

Для в/в применения объем может быть увеличен.

[f] В руководстве ВОЗ по лечению 2018 г. эти препараты либо более не рекомендованы (канамицин, капреомицин), либо рекомендованы только в качестве сопутствующих препаратов (амоксициллин/клавулановая кислота), либо не включены в рекомендации ввиду отсутствия данных по ним в последнем анализе длительных режимов лечения МЛУ-ТБ у взрослых (гатифлоксацин, изониазид и тиоацетазон).

[g] Доступна только в сочетании с амоксициллином в форме ко-амоксиклава (например, комбинированный препарат с фиксированной дозой 500 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты). Принимать с каждой дозой карбапенема по 125 мг 2 р/д или по 125 мг 3 р/д.

Более подробную информацию об использовании препаратов см. в тексте руководства.

Дозировки препаратов второго ряда, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у пациентов младше 15 лет, в зависимости от веса[a]

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от веса[b]	Форма выпуска	Вес пациентов младше 15 лет[a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарий
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
A	*Фторхинолоны* Левофлоксацин	15–20 мг/кг	Раств. таб. 100 мг	1	1,5	2 или 3	3 или 4	(>14 лет)	(>14 лет)	(>14 лет)	1,5 г	
			Таб. 250 мг	0,5	0,5	1 или 1,5	1,5 или 2	2	3	(>14 лет)	1,5 г	
	Моксифлоксацин	10–15 мг/кг	Раств. таб. 100 мг[c]	0,8	1,5	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	
			Таб. 400 мг[c]	2 мл[c]	3 мл[c]	5 мл[c]	0,5 или 0,75	1	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	Применять дозу 10 мг/кг для <6 месяцев
	Бедаквилин	–	Таб. 100 мг	–	–	–	2 таб. 1 р/д в течение 2 недель; затем 1 таб. 1 р/д пн, ср, пт в течение 22 недель		4 таб. 1 р/д в течение 2 недель; затем 2 таб. 1 р/д пн, ср, пт в течение 22 недель		–	Только для пациентов >5 лет (более низкая доза относится к весу 15–29 кг, более высокая – >29 кг)
	Линезолид	15 мг/кг 1 р/д для веса <16 кг	Сусп. 20 мг /мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл[d]	600 мг	
		10–12 мг/кг 1 р/д для веса >15 кг	600 мг[c]	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75[d]		
B	Клофазимин	2–5 мг/кг	Капс. или таб. 50 мг	1 через день	1 через день	1 через день	1	2	2	(>14 лет)	100 мг	Применять через день, если доза в мг/кг/день слишком высока
			Капс. или таб. 100	пн, ср, пт	пн, ср, пт	1 через	1 через	1	(>14 лет)	(>14 лет)	100 мг	

			мг			день	день				
	Циклосерин или теризидон	15–20 мг/кг	Мини-капс. 125 мг (циклосерин)[c]	1	1	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г
			Капс. 250 мг[c]	4–5 мл[c]	5–6 мл[c]	7–10 мл[c]	2	2	2	(>14 лет)	1 г

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от веса[b]	Форма выпуска	Вес пациентов младше 15 лет[a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарий
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
C	Этамбутол	15–25 мг/кг	Раств. таб. 100 мг	1	2	3	4	–	-	(>14 лет)	–	
			Таб. 400 мг[c]	3 мл[c]	4 мл[c]	6 мл[c]	1	1 или 1,5	2	(>14 лет)		
	Деламанид	–	Таб. 50 мг	–	–[e]	–[e]	–[e]	1 шт. 2 р/д	1 шт. 2 р/д	2 шт. 2 р/д	200 мг	Только для пациентов >2 лет (25 мг 2 р/д для 3–5 лет; 50 мг 2 р/д для 6–11 лет; 100 мг 2 р/д для 12–17 лет)
	Пиразинамид	30–40 мг/кг	Раств. таб. 150 мг	1	2	3	4 или 5	–	–	(>14 лет)	–	
			Таб. 400 мг	0,5	0,75	1	1,5 или 2	2,5	3	(>14 лет)		
			Таб. 500 мг	0,5	0,5	0,75 или 1	1,5	2	2,5	(>14 лет)		
	Имипенем-циластатин	–	Флакон 0,5 г + 0,5 г	–	–	–	–	–	–	–	–	Не применяется у пациентов <15 лет (используйте меропенем)
	Меропенем	20–40 мг/кг в/в каждые 8 часов	Флакон 1 г (20 мл)	2 мл	4 мл	6 мл	8–9 мл	11 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	–	Применяется с клавулановой кислотой
	Амикацин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[f]	0,4 мл	0,6 мл	0,8–1,0 мл	1,2–1,5 мл	2,0 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	
	Стрептомицин	20–40 мг/кг	Флакон 1 г[f]	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					(>14	(>14 лет)	1 г	

									лет)		
Этионамид или протионамид	15–20 мг/кг	Раств. таб. 125 мг (этионамид)	1	1	2	3	4	4	(>14 лет)	1 г	
		Таб. 250 мг	0,5	0,5	1	2	2	2	(>14 лет)	1 г	
ПАСК	200–300 мг/кг в 2 отдельных приема	ПАСК (пакетик 4 г)	0,5–0,75 г 2 р/д	0,75–1 г 2 р/д	1–2 г 2 р/д	2–3 г 2 р/д	3–3,5 г 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)	–	При переносимости можно принимать полную дозу 1 р/д
		ПАСК натриевая соль (4 г) (пакетик)	0,5–0,75 г 2 р/д	0,75–1 г 2 р/д	1–2 г 2 р/д	2–3 г 2 р/д	3–3,5 г 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)		
		ПАСК натриевая соль 60% (пакетик 9,2 г)	1,5 г 2 р/д	2–3 г 2 р/д	3–4 г 2 р/д	4 или 6 г 2 р/д	6 или 8 г 2 р/д	8–12 г 2 р/д	8–12 г 2 р/д	–	

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от веса[b]	Форма выпуска	Вес пациентов младше 15 лет[a]							Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарий
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
Прочие препараты[g]	Изониазид	15–20 мг/кг (высокая доза)	Р-р 50 мг/5 мл	8–10 мл	15 мл	20 мл	–	–	–	–		Изониазид 300 мг можно назначать в таблетках пациентам весом >20 кг. Детям пиридоксин всегда назначают с изониазидом в высокой дозе (12,5 мг 1 р/д <5 лет и 25 мг 1 р/д >4 лет)
			Таб. 100 мг	1	1,5	2	3	4	4	(>14 лет)		
	Клавулановая кислота[h]	–	Сусп. 250 мг амоксициллина/ 62,5 мг клавулановой кислоты/5 мл[h]	2 мл 2 р/д[h]	3 мл 2 р/д[h]	5 мл 2 р/д[h]	8 мл 2 р/д[h]	10 мл 2 р/д[h]	(>14 лет)	(>14 лет)		Применяется только с карбапенемами
	Канамицин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[f]	0,4 мл	0,6 мл	0,8–1,0 мл	1,2–1,5 мл	2,0 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	Также имеется во флаконах 1 г (3 мл)
	Капреомицин	15–20 мг/кг	Флакон 500 мг/2 мл[f]	0,4 мл	0,6 мл	0,8–1,0 мл	1,2–1,5 мл	2,0 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	Также имеется во флаконах 1 г (2 мл)
	Гатифлоксацин	–	Таб. 400 мг	–	–	–	–	–	–	–	–	Не применяется у пациентов в возрасте <18 лет (в настоящее время недоступен в виде препарата с подтвержденным качеством)
	Тиоацетазон	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Не применяется у пациентов в возрасте <18 лет (в настоящее время недоступен в виде препарата с

подтвержденным качеством)

(>14 лет) = у пациентов старше 14 лет используйте отдельную схему дозировок; 2 р/д = 2 раза в день; капс. = капсула; раств. таб. = растворимая таблетка; г = грамм; в/м = внутримышечно; в/в = внутривенно; кг = килограмм; мл = миллилитр; мг = миллиграмм; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р-р = раствор; сусп. = суспензия; таб. = таблетка.

[a] Данные дозировки были установлены группой по разработке рекомендаций в ходе подготовки *Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и множественной лекарственной устойчивостью (редакция 2018 г.)*, а также Глобальной целевой группой ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) и другими экспертами. В их основу легли новейшие обзоры и передовой опыт лечения МЛУ/РУ-ТБ. При определении дозировок некоторых препаратов использовались результаты фармакокинетического моделирования на основе принципа аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32, на англ. яз.). В связи с фармакокинетическими свойствами некоторых препаратов предложенные дозы могут превысить указанные в таблице дозировки в мг/кг/сут, чтобы обеспечить концентрацию препарата в крови, аналогичную целевому уровню среднего взрослого пациента. У пациентов весом более 30 кг используйте схему для пациентов старше 14 лет, если не указано иное. Если для одной весовой категории указано несколько вариантов дозы, выберите более высокую или низкую дозировку в зависимости от того, находится ли вес пациента ближе к верхней или нижней границе категории. Следует стремиться назначать дозы, максимально близкие к рекомендованному соотношению мг/кг/сут, обеспечить которое удобнее при использовании жидкостей для парентерального или перорального применения, а также при наличии твердых форм в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток пополам или на более мелкие части. При назначении дозы по верхней или нижней границе диапазона рекомендуется проводить терапевтический мониторинг в целях минимизации нежелательных терапевтических реакций на передозировку и недостаточную дозировку соответственно (особенно актуально для инъекционных препаратов, линезолида и фторхинолонов).

[a] В отдельных случаях лечащий врач может принять решение о превышении этих значений для улучшения терапевтического эффекта.

[b] Растворение в 10 мл воды облегчает прием препарата пациентам с весом по нижней границе категории и позволяет избежать дробления твердой формы выпуска, однако биодоступность такого варианта неизвестна (по возможности следует использовать растворимые таблетки).

[c] Пациентам с весом >44 кг рекомендуется доза 600 мг 1 р/д.

[d] Может использоваться у детей в возрасте 3–5 лет. В ходе клинических испытаний при приеме детьми такого возраста половины таблетки 50 мг (1/2 взрослой дозировки) уровень препарата в крови не был равен уровню, наблюдаемому при приеме специальной детской дозировки 25 мг. При разделении, измельчении или растворении таблетки 50 мг ее биодоступность может измениться.

[e] Суточная доза в зависимости от веса рассчитана на прием препаратов 6 или 7 раз в неделю (при приеме в пн, ср, пт возможно увеличение дозировки). Указанные объемы могут отличаться в зависимости от способа разведения. Стрептомицин можно разводить тремя различными способами. Желательно использовать дозу, максимально близкую к верхней границе мг/кг/сут. Для в/в применения объем может быть увеличен.

[f] В руководстве ВОЗ по лечению 2018 г. эти препараты либо больше не рекомендованы (канамицин, капреомицин), либо рекомендованы только в качестве сопутствующих препаратов (амоксициллин/клавулановая кислота), либо не включены в рекомендации ввиду отсутствия данных по ним в последнем анализе длительных режимов лечения МЛУ-ТБ у взрослых (гатифлоксацин, изониазид и тиоацетазон).

[g] Доступна только в сочетании с амоксициллином в форме ко-амоксиклава. Применяется только с карбапенемами, при этом прием осуществляется одновременно, например для весовой категории 24–30 кг – 125 мг 2 р/д или 125 мг 3 р/д.

Более подробную информацию об использовании препаратов см. в тексте руководства.

THE END TB STRATEGY

World Health Organization