

Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики

2022 г

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА**

Национальный Центр Фтизиатрии МЗ КР
0

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| 1. Список сокращений | 2 |
| 2. Общая информация | 3 |
| 3. Основные определения | 4 |
| 4. Классификация случаев РУ/ МЛУ /ШЛУ ТБ | 6 |
| 5. Диагностика | 6 |
| - Алгоритм диагностики и ведения лиц с предполагаемым ТБ / ЛУ ТБ | 7 |
| - Алгоритм диагностики при повторном эпизоде лечения (после потери для наблюдения и неэффективного лечения) и мониторинга эффективности лечения ТБ И МЛУ-ТБ..... | 10 |
| 6. Лечение..... | 12 |
| - Лечение Изониазид-устойчивого ТБ (Ну-ТБ) и ПЛУ ТБ..... | 12 |
| - Краткосрочный режим лечения, содержащий бедаквилин..... | 13 |
| - Индивидуальный (длительный) режим лечения..... | 14 |
| - Модифицированный краткосрочный режим лечения (МКРЛ)..... | 15 |
| 7. Результаты лечения..... | 17 |
| 8. Активный мониторинг и менеджмент безопасности лечения..... | 18 |
| 9. Список литературы..... | 19 |
| 10. Приложение 1. Суточные пероральные дозировки ПТП для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг..... | 20 |
| 11. Приложение 2. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i> тестом GenoType MTBDRs/..... | 21 |

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез (drug-resistant tuberculosis), монорезистентный туберкулез (monodrug-resistant tuberculosis), полирезистентный туберкулез (polydrug-resistant tuberculosis), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant tuberculosis), туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (extensively-drug-resistant tuberculosis), случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза (DR-TB cases), диагностика (diagnosis), тест на лекарственную чувствительность (drug susceptibility test), лечение (treatment), химиотерапия (chemotherapy), противотуберкулезные препараты второго ряда (anti-tuberculosis drugs of the second line), нежелательные явления (adverse events), регистрация (notification).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------------|--|
| АРТ | Антиретровирусная терапия |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ГСВ | Группа семейных врачей |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ИК | Инфекционный контроль |
| ИРЛ | Индивидуальный режим лечения |
| КРЛ | Краткосрочный режим лечения |
| МБТ | Микобактерия туберкулеза |
| ЛУ-ТБ | Туберкулез с лекарственной устойчивостью |
| ЛЖВ | Лица, живущие с ВИЧ |
| ЛВН | Лечение под видеонаблюдением |
| ЛНН | Лечение под непосредственным наблюдением |
| МЛУ-ТБ | Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью |
| НРЛ | Национальная референс лаборатория |
| НЯ | Нежелательные явления |
| НЦФ | Национальный Центр Фтизиатрии |
| ПЛУ-ТБ | Поли-лекарственная устойчивость |
| ППР | Препараты первого ряда |
| ПВР | Препараты второго ряда |
| ПТП | Противотуберкулезный препарат |
| РУ-ТБ | Туберкулез с устойчивостью к рифампицину |
| СД | Сахарный диабет |
| СНЯ | Серьезные нежелательные явления |
| СЛ | Самостоятельное лечение |
| ТБ | Туберкулез |
| ТЛЧ | Тест на лекарственную чувствительность |
| фТЛЧ | Фенотипический тест на лекарственную чувствительность |
| ФАП | Фельдшерско-акушерский пункт |
| ФХ | Фторхинолоны |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ШЛУ-ТБ | Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью |
| Н _γ -ТБ | Туберкулез с устойчивостью к изониазиду |

**Клинический протокол по диагностике и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза
принят Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и
утверждён Приказом МЗ КР №_____ от _____**

Клиническая проблема

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Название документа

Клинический протокол по диагностике и лечению лекарственно устойчивого туберкулеза

Целевые группы

Данный клинический протокол разработан для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением и лечением лекарственноустойчивого туберкулеза на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с лекарственно-устойчивым туберкулезом, менеджеров здравоохранения.

Цель клинического протокола

Совершенствование подходов к ведению пациентов с ЛУ-ТБ на всех уровнях системы здравоохранения.

Дата создания

Создано в 2022 году. Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2025 году.

Адрес для переписки с рабочей группой

Кыргызстан, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, №90^А, Национальный центр фтизиатрии,
tbkgprogram@gmail.com

Состав рабочей группы по пересмотру Клинического протокола

| | |
|-------------------|--|
| Каратаев М.М. | д.м.н., Директор, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Кадыров А.С. | д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель хирургической клиники, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Губанкова И.А. | Координатор по ЛУТБ, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Жданова Е. В. | Заслуженный врач КР, заведующая отделением МЛУ-ТБ, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Калмамбетова Г.И. | к.м.н., Заслуженный врач КР, руководитель НРЛ, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Сакмаматов К. М. | Главный врач, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Кызалакова Ж.Ж. | Заместитель директора Чуйского ОЦБТ |
| Баялиева Т. К. | Главный врач ГПТБ г. Бишкек |
| Тешебаева А.К. | Заведующая детским отделением, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Осмонбеков М.Д. | Клинический фармаколог, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Джумалиев Э. | Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis |
| Алимова М. | Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis |

Рецензенты:

Турдумамбетова Г.К. к.м.н. доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии КГМА

Идрисова Мария – советник НТП по лекарственно устойчивому туберкулёзу

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Бактериологически-подтвержденный ТБ (подтвержденный диагноз ТБ): Случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат любым лабораторным методом: молекулярно-генетического исследования, микроскопии мазка и/или культурального исследования, при наличии локального процесса.

Длительный режим лечения РУ / МЛУ-ТБ: Схемы лечения длительностью 18 месяцев и более, с включением лекарств на основе статуса лекарственной чувствительности и/или истории болезни пациента.

Изониазид-устойчивый туберкулез (H_y-ТБ): Туберкулез, вызываемый устойчивыми штаммами *Micobacterium Tuberculosis* к изониазиду и чувствительными к рифампицину.

Клинически-установленный ТБ: Случай, не отвечающий критериям бактериологического подтверждения туберкулеза, установленный на основании данных клинико-рентгенологического и/или гистологического исследования без лабораторного подтверждения, при этом принято решение о назначении полного курса лечения.

Краткосрочный режим лечения РУ / МЛУ-ТБ: Курс лечения, схема и продолжительность которого основаны на доказательных данных.

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ): ТБ, вызванный бактериями *Mycobacterium Tuberculosis* (МБТ), которые развили генетическую мутацию, в результате чего определенный противотуберкулезный препарат (или препараты) перестает быть эффективным против МБТ.

Лекарственная чувствительность: Отсутствие устойчивости МБТ к каким либо противотуберкулезным препаратам.

МЛУ-ТБ: Туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду.

Новый случай: Зарегистрированный эпизод туберкулеза у пациента, который никогда не лечился от туберкулеза, или который принимал ПТП менее 1 месяца.

Операционное исследование: Использование методов систематического исследования с целью принятия программных решений для достижения конкретного результата. Операционные исследования помогают лицам, принимающим решения с информацией, которая позволила бы улучшить выполнение программ здравоохранения.

Подтвержденный случай М/ШЛУ-ТБ (при повторном эпизоде лечения): Пациент, у которого, как минимум, в одном из исследований был получен положительный результат методом микроскопии мокроты и/или посевом на культуру, при этом, образец материала был собран не ранее 30 дней ДО начала лечения М/ШЛУ-ТБ.

Поли-лекарственная устойчивость (ПЛУ): устойчивость МБТ к более, чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, кроме устойчивости к изониазиду (H) и рифампицину (R) одновременно.

Ранее леченные: Пациенты, которые в прошлом получали лечение в течение 1 месяца или более ППР или ПВР.

Распространенный (или запущенный) туберкулез (ТБ): наличие двустороннего обширного повреждения легочной паренхимы с наличием полостных образований при рентгенографии грудной клетки. У детей в возрасте до 15 лет распространенность определяется наличием полостей, или наличием двустороннего процесса на рентгенограмме грудной клетки.

РУ-ТБ: Туберкулез, вызываемый штаммами *M. tuberculosis*, устойчивыми к рифампицину. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду, или к другим ПТП.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ): нежелательные явления, которые приводят к смерти или опасным для жизни событиям, к госпитализации или продлению госпитализации, к стойкой или значительной инвалидности или к врожденным аномалиям, а также требуют отмену подозреваемого препарата.

Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ): тестирование с использованием генотипических (молекулярных) методов для выявления мутаций, вызывающих устойчивость, или фенотипических методов для определения чувствительности к препаратам.

Тяжелая форма внелегочного туберкулеза: наличие милиарного туберкулеза или туберкулезного менингита. У детей младше 15 лет, внелегочные формы заболеваний, кроме лимфаденопатии (периферические лимфоузлы или изолированные лимфоузлы средостения без компрессии) считаются тяжелыми.

Пре-ШЛУ-ТБ: Туберкулез, вызываемый штаммами МБТ, которые соответствуют определению РУ/МЛУ-ТБ, а также устойчивы к любому фторхинолону¹.

ШЛУ-ТБ: Туберкулез, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), соответствующие определению РУ/МЛУ-ТБ, которые также устойчивы к любому фторхинолону и, по крайней мере, дополнительно еще к одному из препаратов группы А².

¹ Фторхинолоны включают левофлоксацин и моксифлоксацин, рекомендованные в настоящее время ВОЗ для включения в короткие и длительные схемы лечения.

² К препаратам группы А в настоящее время относятся левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид; следовательно, ШЛУ-ТБ - это МЛУ / РУ-ТБ, который устойчив к фторхинолону и бедаквилину или линезолиду (или к обоим). Препараты группы А могут измениться в будущем; поэтому терминология «Группа А» здесь уместна и будет применяться к любым препаратам Группы А в будущем.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ ЛУ-ТБ

Регистрация пациентов проводится на основании самой последней истории лечения пациента.

Таблица 1. Классификация случаев

| Случай | Определение |
|---|--|
| Новый случай | Пациент, получавший противотуберкулезное лечение не более одного месяца |
| Рецидив | Пациент, который ранее лечился от туберкулеза и у которого исход последнего курса лечения был «излечен» или «лечение завершено», и, впоследствии, диагностирован рецидив туберкулеза |
| Ранее леченные (исключая рецидивы) | <ul style="list-style-type: none">• Лечение после потери для наблюдения Пациент, который ранее лечился от туберкулеза и был оценен как «потерян для дальнейшего врачебного наблюдения» в конце последнего курса лечения |
| | <ul style="list-style-type: none">• Лечение после неэффективного курса лечения Пациент, получивший курс повторного лечения и результат оказался неэффективным |
| | <ul style="list-style-type: none">• История предыдущего лечения неизвестна Пациент, ранее лечившийся, исход которого неизвестен или не был задокументирован |

ДИАГНОСТИКА

Для проведения первичного обследования пациента с предполагаемым ТБ следует:

1. Правильно собрать жалобы и анамнез.
2. Провести физикальное исследование пациента.
3. Провести (или направить в учреждение, где эти исследования проводят):
 - исследование образца мокроты или другого биологического материала на GeneXpert;
 - при положительном результате исследования на GeneXpert проводится микроскопическое исследование на КУБ образца мокроты;
 - посев образца мокроты или другого биоматериала на культуру;
 - рентгенография органов грудной клетки.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ТБ / ЛУ-ТБ

При наличии признаков ТБ, пациенту проводится диагностический алгоритм.

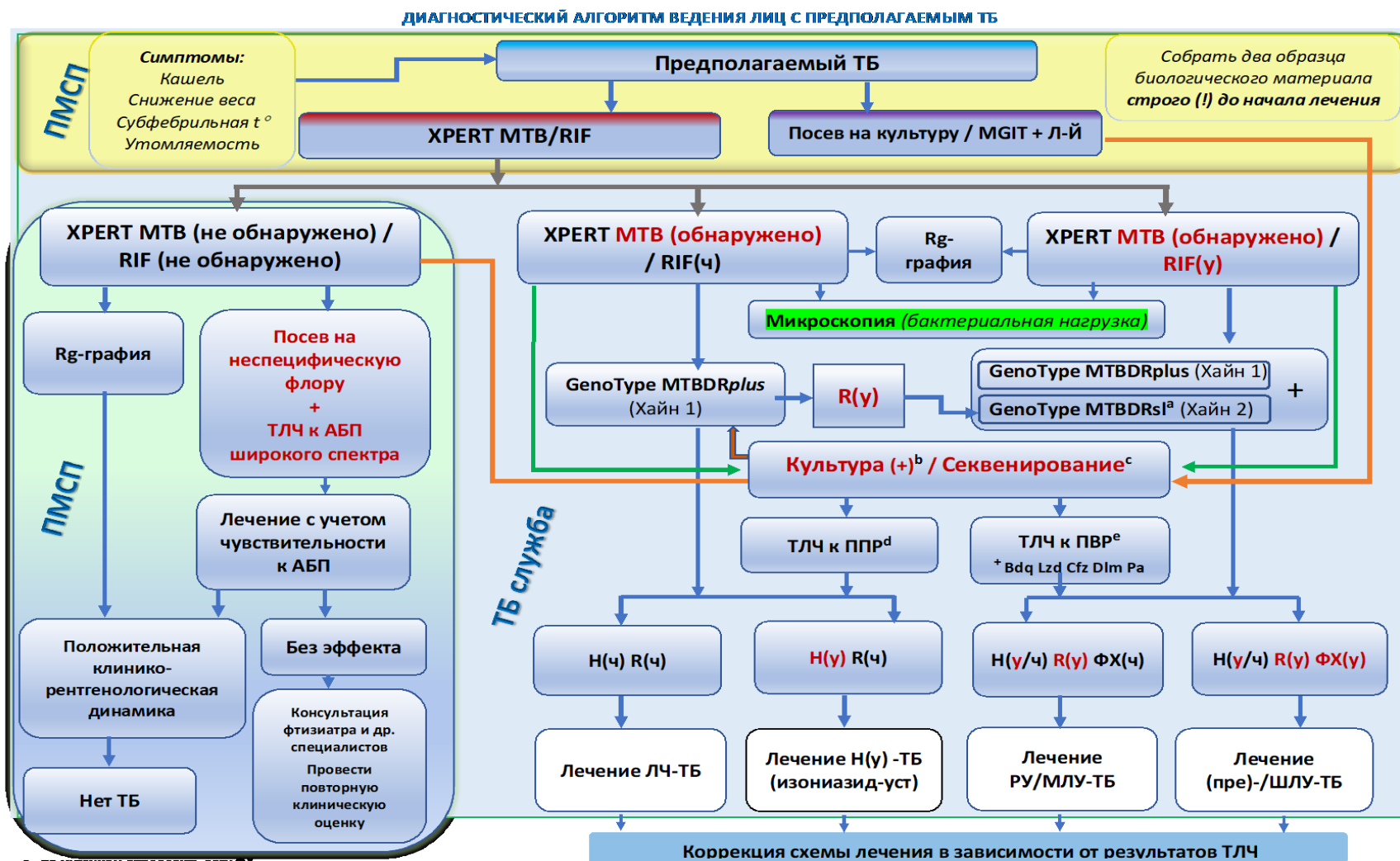
- На уровне учреждений первичной медицинской помощи, два образца мокроты (или другого биологического материала) должны быть собраны строго **до начала лечения(!)** для проведения молекулярного теста GeneXpert MTB/RIF и посева (Схема 1). Один из образцов должен быть утренним.
- У детей при отсутствии мокроты, проводится **Stool Xpert тест**³ - как альтернативный тест в случае с подозрением на легочный туберкулез.
- Образцы мокроты (или стула у детей) для исследования с целью диагностики должны быть собраны строго **до начала лечения(!)**
- При получении положительного результата GeneXpert MTB/RIF лабораторией проводится микроскопия мазка мокроты для оценки степени инфекционной опасности (массивности бактериовыделения), одновременно проводится рентгенография (если не была проведена на этапе скрининга) с целью оценки признаков активного ТБ.
- В случае отрицательного результата GeneXpert MTB/RIF, необходимо получить результат посева на культуру.
- Образцы с положительным результатом посева подлежат дальнейшей идентификации, а культуры, относящиеся к комплексу микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*) – направляются на фенотипическое исследование ТЛЧ (фТЛЧ).
- Если методом GeneXpert MTB/RIF выявлена чувствительность к рифампицину, проводится GenoType MTBDRplus (Хайн) тест к ППР для определения чувствительности к рифампицину и/или изониазиду.
- Если не выявлена устойчивость к изониазиду, следует начать лечение ППР.
- При выявленной устойчивости к изониазиду следует начать лечение по схеме для пациентов с Н_у-ТБ.
- В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) следует начать лечение МЛУ-ТБ и провести молекулярный тест к ППР (GenoType MTBDRplus) и к ПВР (GenoType MTBDRsl).
- Высокая доза Mfx назначается в соответствии с весом пациента.

³ Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021

| Вес | 30-35 кг | 36-55 кг | 56 и более |
|-----------------------------|----------|------------|------------|
| Mfx стандартная доза | 400 мг | 400 мг | 400 мг |
| Mfx высокая доза | 400 мг | 400-600 мг | 800 мг |

- Вне зависимости от результатов GenoType MTBDR_{sl}, при получении **положительного результата посева** проводится ТЛЧ к ППР (кроме H и R, если результаты уже известны), и ТЛЧ к ПВР (кроме ФХ, если результат известен). Одновременно, проводится ТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, деломаниду и претоманиду.
- На основании результатов молекулярных исследований назначается соответствующее лечение и, при необходимости, проводится корректировка после получения результатов ТЛЧ.

Схема 1. Диагностический алгоритм ведения лиц с предполагаемым ТБ



a - по мутациям определить дозу ФХ

b - при отрицательном результате MTBDR plus, но культура положительная - повторить MTBDR plus

c - до момента расширения мощностей лаборатории, секвенирование МБТ проводить из образцов мокроты с результатами Rif устойчивости, выявленными методом GeneXpert MTB/RIF

d - кроме H и R

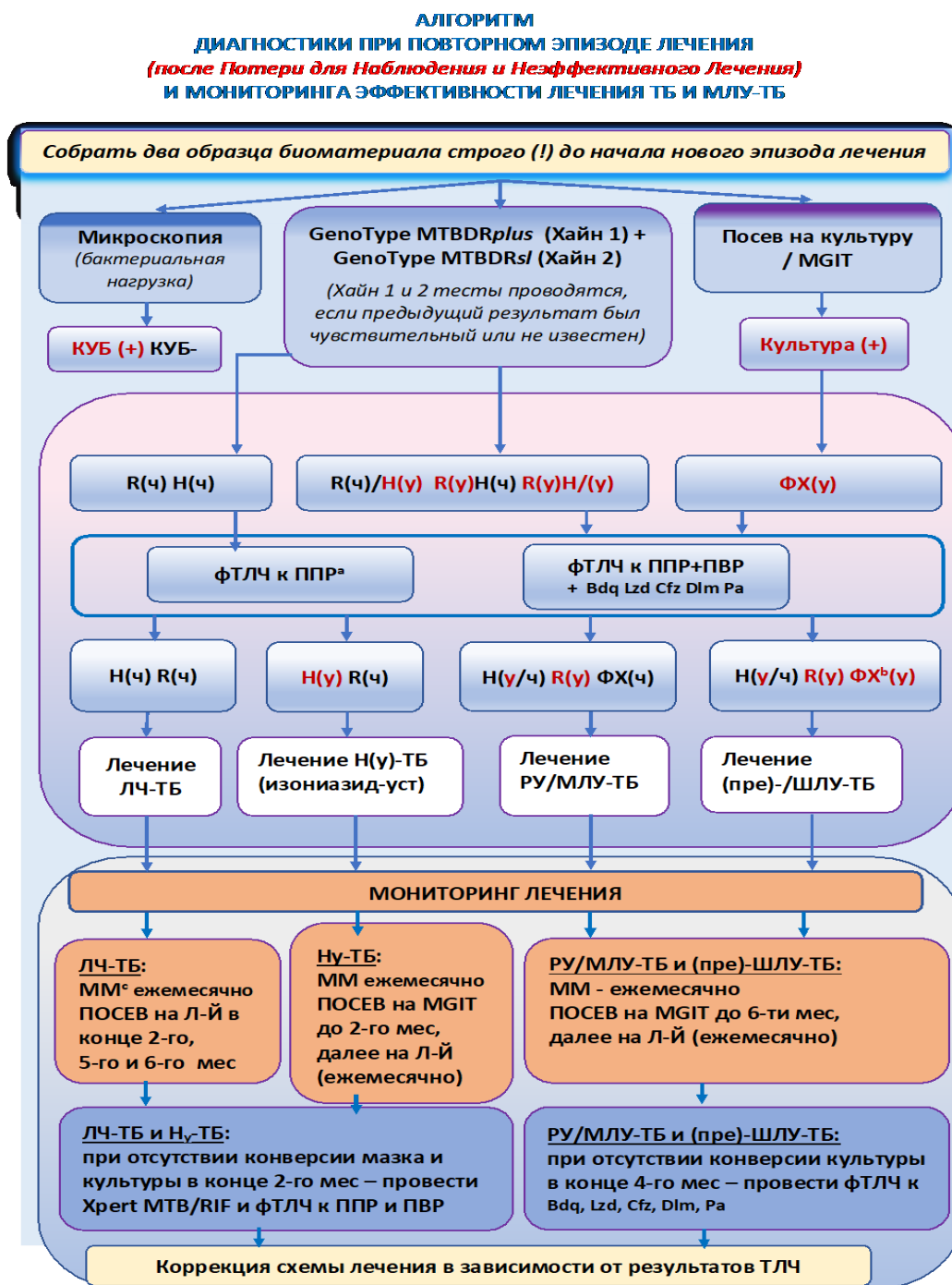
e - кроме ФХ

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭПИЗОДЕ ЛЕЧЕНИЯ (после потери для наблюдения и неэффективного лечения) И МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТБ И МЛУ-ТБ

Алгоритм диагностики проводится **перед началом** повторного эпизода лечения, в случаях потери пациента для врачебного наблюдения на 2 месяца и более, и после неэффективного лечения (Схема 2).

- Если срок давности результатов предыдущих лабораторных исследований составляет более 30 дней – их необходимо повторить.
- Два образца материала для исследования должны быть собраны строго **до начала лечения(!)**, один из которых должен быть утренним.
- **Нет необходимости повторять исходные тесты на чувствительность к рифампицину, в случае ранее подтвержденной устойчивости, поскольку устойчивость к препарату сохраняется.**
- Проводится GenoType MTBDR*plus* к препаратам первого ряда, и GenoType MTBDR*sl* к препаратам второго ряда, в случае, **если результат предыдущего исследования не известен или чувствительность к ПТП была сохранена.**
- Вне зависимости от результатов GenoType MTBDR*sl*, при получении положительного результата культуры проводится фТЛЧ к ППР (кроме препаратов H и R, если результат уже имеется), и фТЛЧ к ПВР (кроме ФХ, если результат уже имеется) и фТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, деломаниду и претоманиду.
- На основании результатов молекулярных исследований необходимо начать соответствующее лечение и, при необходимости, скорректировать при получении данных фТЛЧ.
- С целью мониторинга: Микроскопия мазка проводится ежемесячно. Посев проводится:
 - Для пациентов с ЛЧ-ТБ – на Л-Й в конце 2-го, 5-го и 6-го месяца лечения;
 - Для пациентов с Н_у-ТБ – на MGIT в конце 1-го и 2-го мес, затем на Л-Й ежемесячно;
 - Для пациентов с РУ/МЛУ/ШЛУ-ТБ – на MGIT ежемесячно до 6-го мес, затем на Левенштейн-Йенсена ежемесячно до конца лечения.

Схема 2. Алгоритм диагностики при повторном эпизоде лечения (после потери для наблюдения и неэффективного лечения) и мониторинга лечения ТБ и МЛУ-ТБ



^а - кроме H и R. Проводится для пациентов с ЛЧ-ТБ и Hу-ТБ в предыдущем эпизоде
^б - по генным мутациям определить дозу ФХ
^с - микроскопия мазка

ЛЕЧЕНИЕ ИЗОНИАЗИД-УСТОЙЧИВОГО ТБ (Н_у-ТБ) и ПЛУ-ТБ

Основная модель ведения пациентов

- Не рекомендуется назначать схему лечения Н_у-ТБ, если устойчивость к изониазиду не подтверждена.
- Режим лечения для Н_у-ТБ должен содержать не менее 3-х эффективных ТБ препаратов (Таблица 2).

Таблица 2. Схемы лечения для пациентов с Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ

| Устойчивость МБТ | Критерии | Схема ПТП |
|-------------------------|---|--|
| Н | Ограниченный процесс | 6 (H)REZLfx 6 REZLfx |
| | Непереносимость фторхинолонов | 6 REZ |
| | Распространенный процесс | 9 REZLfx |
| | Распространенный процесс, непереносимость фторхинолонов | 9 REZ |
| HE | Новый случай, ограниченный процесс | 9-12 RZLfx |
| | Распространенный процесс или ранее получал лечение | 9-12 RZLfxPto(Cs) |
| HEZ | Ограниченный процесс | 9-12 RLfxPto Pto может быть заменен на Cs |
| | Распространенный процесс | 9-12 RLfxPto Pto может быть заменен на Cs |

Алгоритм мониторинга лечения Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ (Схема 2)

КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ БЕДАКВИЛИН

Для пациентов с РУ/МЛУ-ТБ, с подтвержденной чувствительностью к фторхинолонам, не получавших ранее ПТП из данного режима, или принимавших не более 1-го месяца, рекомендуется **короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, в течение 9–12 месяцев.**

6 Bdq(24 нед)-Lfx-Cfz-Z-E- Pto- H^{hd} (16 нед) / 5-6 Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E-Pto

Начальная фаза лечения: 6 Bdq(24 нед)-Lfx-Cfz-Z-E-Pto-H^{hd}(16 нед)

Поддерживающая фаза: 5-6 Lfx-Cfz-Z-E-Pto

Критерии для взятия на лечение на КРЛ с бедаквилином

Пациенты с подтвержденным РУ/МЛУ-ТБ, у которых:

- Сохранена чувствительность к фторхинолонам (GenoType MTBDR_{sl}), и другим препаратам, используемым в данном режиме (за исключением изониазида); пациент ранее не получал эти ПТП или получал не более 1 месяца;
- Отсутствует устойчивость или подозрение на неэффективность лекарств, включенных в схему лечения;
- Отсутствует контакт с больными, имеющими устойчивость к фторхинолонам;
- Отсутствует сочетанная легочная и внелегочная форма туберкулеза;
- Внелегочный ТБ (**кроме** ТБ центральной нервной системы, ТБ спондилита) у пациентов с положительным статусом ВИЧ;
- Обязательный прием АРВ препаратов для ЛЖВ;
- Отсутствует беременность;
- Возраст детей для лечения с бедаквилином составляет 6 лет и старше;
- У детей от 3 до 6 лет возможно использование деламанида вместо бедаквилина.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ (ДЛИТЕЛЬНЫЙ) РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ЛУ-ТБ

Для индивидуального режима лечения используются препараты, представленные в таблице 4.

Таблица 4. Классификация препаратов

| Группа | Препараты | Сокращения |
|---|---|---|
| Группа А: Включите в режим лечения все 3 препарата, за исключением случаев когда они не могут быть использованы | Левифлоксацин или Моксифлоксацин Бедаквилин Линезолид | Lfx Mfx Bdq Lzd |
| Группа В: Добавьте оба препарата за исключением случаев, когда они не могут быть использованы | Клофазимин Циклосерин | Cfz Cs |
| Группа С : Включите для формирования полного режима химиотерапии, в тех случаях, когда препараты из группы А и В не могут быть использованы | Этамбутол Деламанид Пиразинамид Имипенем-циластатин Или Меропенем Амикацин Этионамид или Протионамид Пара-аминосалициловая кислота | E Dlm Z Ipm/Cln Mpm Am Eto / Pto PAS |

Составление индивидуального/длительного режима лечения для ЛУ-ТБ пациентов

- Препараты следует выбирать на основе иерархии, приведенной в таблице 4, с учетом самых последних результатов ТЛЧ пациента.
- В схему лечения пациента с МЛУ /ШЛУ ТБ при назначении индивидуального режима должны быть включены все три препарата группы А и, по крайней мере, один препарат группы В, чтобы гарантировать, что лечение начинается, по крайней мере, с 4-х препаратов, которые могут быть эффективными, и что, как минимум, три эффективных препарата останутся в режиме после того, как лечение с бедаквилином будет прекращено через 24-36 недель.
- Если используются только один или два препарата группы А, оба препарата группы В должны быть включены.
- Если режим не может быть составлен только препаратами из групп А и В, для его завершения добавляются препараты группы С.

Критерии сокращения длительности индивидуального режима лечения (не менее 9 мес) для детей младше 15 лет:

- Отсутствия полостей или двустороннего процесса на рентгенограмме;
- Отрицательный результат микроскопии мазка мокроты в начале лечения;
- Отсутствия тяжелых внелегочных форм заболевания, кроме лимфаденопатии (увеличенные периферические лимфоузлы или изолированное поражение средостения без компрессии);
- Отсутствия выраженной иммуносупрессии.

Все случаи определения исхода лечения у детей проводится через центральный консилиум

Мониторинга лечения РУ/МЛУ-ТБ

- Мониторинг лечения проводится ежемесячно на протяжении полного курса лечения и включает направление двух образцов мокроты (один из которых должен быть утренним) на микроскопию и посев на MGIT до 6-го мес, затем Левенштейн-Йенсена до конца лечения.
- Если в конце 4-го мес лечения или позже получен положительный результат посева, следует провести фТЛЧ с целью своевременной коррекции лечения.
- Клиницист указывает в направлении на исследование – «Вероятность Неэффективного лечения».

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (мКРЛ)⁴

Модифицированный пероральный краткосрочный режим лечения (мКРЛ) включает препараты из группы А, группы В и деламанид из группы С.

Продолжительность лечения составляет 39 недель.

⁴ На первоначальной этапе НЦФ проводит оценку внедрения мКРЛ в рамках пилотной модели на уровне г.Бишкек и Чуйской области, в последующем данный режим будет внедрен во всех регионах республики

Критерии включения

Пациенты соответствуют критериям использования краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ, исключительно пероральными препаратами, при выполнении следующих условий:

1. имеют бактериологически подтвержденный диагноз МЛУ-ТБ, с устойчивостью МТБ, как минимум, к рифампицину и сохранной чувствительностью к фторхинолонам;
2. дети с диагнозом МЛУ-ТБ, клинически установленным, на основании тесного контакта с больным, у которого был подтвержден диагноз МЛУ-ТБ.

Критерии исключения

Пациенты, соответствующие каким-либо из следующих критериев, не могут лечиться в режиме мКРЛ:

- неспособность принимать препараты внутрь,
- противопоказан одновременный прием препаратов, используемых в мКРЛ,
- наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо препаратам мКРЛ,
- наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим препаратам мКРЛ с точными результатами ТЛЧ (Bdq, Dlm, Lzd, Cfz),
- использование в анамнезе препаратов, входящих в схему мКРЛ более одного месяца,
- туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит,
- интервал QT \geq 500 мс на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови,
- концентрация АСТ или АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза,
- клиренс креатинина менее 30 мл/мин,
- тяжелое клиническое состояние.

Схемы лечения

Для взрослых и детей старше 6 лет:

Схема 1: 39 недель Lfx + Bdq + Lzd + Cfz + Cs

Схема 2: 39 недель Lfx + Bdq + Lzd + Cfz + Dlm

Для детей 6 лет и младше:

39 недель Lfx + Dlm + Lzd + Cfz

Дозировки лекарственных препаратов представлены в Приложении 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Окончательный результат лечения должен быть зарегистрирован в карте лечения пациента ТБ 01у и журнале ТБ 02у, согласно таблице 5.

Таблица 5. Определения результатов лечения ЛУ -ТБ

| Результат* | Формулировка |
|-------------------------------|---|
| Вылечен | Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения и имеется: <ul style="list-style-type: none">- 3 и более отрицательных посева мокроты, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и- 5 и более отрицательных посева мокроты, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u> |
| Лечение завершено | Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения, но нет доказательств, что имеется: <ul style="list-style-type: none">- 3 и более отрицательных посева мокроты, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и- 5 и более отрицательных посева мокроты, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u> |
| Неэффективное лечение | <ul style="list-style-type: none">- Отсутствие 2-х результатов конверсии культуры к концу 6-го месяца лечения (полученных от 4-го и 5-го месяцев),- Бактериологическая реверсия после наступившей конверсии <p><i>* В случае возвращения пациентов на повторный эпизод лечения в течении 12 месяцев после успешного завершения лечения, проводится геномное секвенирование, и, при идентичности генома M.tuberculosis, предыдущий успешный исход меняется на «Неэффективное лечение»</i></p> |
| Умер | Пациент умер в процессе лечения, причина смерти может быть любой |
| Потерян для наблюдения | Пациент, который прервал лечение на 2 месяца и более |
| Успех лечение | Сумма показателей «Излечен» и «Лечение завершено» |

**При оценке результатов лечения необходимо учитывать результаты клинико-рентгенологического исследования*

Конверсия: 2 отрицательных результата посева, проведенных последовательно с интервалом в 30 дней. Датой конверсии считается дата сбора мокроты на посев от первого полученного отрицательного результата.

Реверсия: после достижения конверсии получен положительный результат 2 посевов, проведенных последовательно с интервалом не менее 30 дней.

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ И МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

(подробное описание в Практическом Руководстве по ведению НЯ при лечении ТБ)

При лечении пациентов могут возникнуть нежелательные явления различной степени тяжести.

Таблица 7. Степень тяжести проявлений нежелательных явлений

| Степень 1 (легкая) | Степень 2 (умеренная) | Степень 3 (тяжелая) | Степень 4 (угрожающая жизни) | Степень 5 (смерть) |
|--|--|---|--|-----------------------|
| Легкий дискомфорт (<48 часов); Не требуется медицинское вмешательство | Умеренные ограничения деятельности. Может потребоваться минимальное медицинское вмешательство | Заметное ограничение деятельности. Необходимо медицинское вмешательство, возможна госпитализация | Чрезмерное ограничение деятельности. Необходимо серьезное медицинское вмешательство, госпитализация и больничный уход | Смерть |

Серьезные нежелательные явления и Нежелательные явления, представляющие особый клинический интерес включают:

| НЯ, представляющие особый клинический интерес (часто встречаемые) | Серьезные НЯ |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Периферическая невропатия (перестезия) • Психические расстройства и нарушения со стороны центральной нервной системы (например: депрессия, психоз, суицидальные попытки, судороги) • Неврит зрительного нерва или ретинопатия • Ототоксичность (нарушение слуха, потеря слуха) • Миелосупрессия (проявляется как анемия, тромбоцитопения, нейтропения или лейкопения) • Удлинение интервала QT* • Гипотиреоз • Гипокалиемия • Панкреатит • Острая почечная недостаточность • Гепатит | <ul style="list-style-type: none"> • Смерть пациента по любой причине • Состояние, угрожающее жизни (которое может привести к летальному исходу) • Состояние, требующее госпитализации или продления срока текущей госпитализации • Состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности • Не вынашивание плода, дефект развития плода • Другое значимое, с медицинской точки зрения, событие, которое не попадает под перечисленные выше критерии, однако, заслуживает особого внимания |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (2021) <https://www.euro.who.int/tuberculosis/publications>.
2. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
6. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions 17-19 November 2020
7. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019, <http://apps.who.int/iris>.
8. WHO TB country profile Kyrgyzstan: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/> Last accessed 22.04.2017.
9. Treatment guidelines for multidrug – and rifampicin - resistant tuberculosis, WHO. 2018 update
10. Определения и система отчетности по туберкулезу, WHO. 2013
11. Companion handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO. 2014
12. Guidelines for Clinical and Operation Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD. 2013
13. Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis, 2017. WHO
14. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью, применяя современные быстрые молекулярные методы, ВОЗ. 2017
15. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018
16. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017.
17. 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.
18. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17].
19. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.
20. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach - Second edition, 2016
21. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB, WHO, 2014
22. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6–16.
23. Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, Magee MJ, Blumberg HM. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(5): 391–6.

Приложение 1. Суточные пероральные дозировки противотуберкулезных препаратов для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг)

| ПРЕПАРАТЫ | Суточная доза | 30–35 кг | 36–45 кг | 46–55 кг | 56–70 кг | >70 кг |
|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Рифампицин | 10 (8-12) мг/кг - 1 раз в день | 300мг | 450 мг | 450 мг | 600 мг | 600 мг |
| Изониазид | 5 (4-6) мг/кг - 1 раз в день | 150 мг | 200 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг |
| Пиразинамид | 20–30 мг/кг - 1 раз в день | 800 мг | 1000 мг | 1200-1600* мг | 1600 мг | 2000 мг |
| Этамбутол | 15–25 мг/кг - 1 раз в день | 600 мг | 800 мг | 1000 мг | 1200 мг | 1200 мг |
| Левифлоксацин | 750–1000 мг - 1 раз в день | 750 мг | 750 мг | 1000 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| Моксифлоксацин | 400 мг -1 раз в день | 400 мг | 400 мг | 400 мг | 400 мг | 400 мг |
| Моксифлоксацин высокая доза | 400-800 мг -1 раз в день | 400 мг | 400-600 мг | 400-600 мг | 800 мг | 800 мг |
| Протионамид | 500–750 мг/в день двумя отдельными дозами | 500 мг | 500 мг | 750 мг | 750 мг | 1000 мг |
| Циклосерин | 500–750 мг/в день двумя отдельными дозами | 500 мг | 500 мг | 500-750 * мг | 750 мг | 750 мг |
| Парааминосалициловая кислота | 8 гр/в день двумя отдельными дозами | 8 гр | 8 гр | 8 гр | 8 гр | 8–12 гр |
| Бедаквилин | 400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю | | | | | |
| Деламанид | 100 мг два раза в день (общая ежедневная доза = 200 мг) | | | | | |
| Клофазимин | 100 мг ежедневно | | | | | |
| Линезолид | 600 мг один раз в день | 600 мг | 600 мг | 600 мг | 600 мг | 600 мг |
| Высокая доза Изониазида | 10 мг/кг в день, максим. сут доза 600 мг | 300 мг | 400 мг | 500 мг | 600мг | 600 мг |
| Имипенем/Циластатин | 1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день | | | | | |
| Меропенем | 1000 мг по три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день) | | | | | |
| Амоксициллин/клавулановая кислота | 875 мг амоксициллин/125 мг клавулановая кислота 80 мг/кг в день двумя дозами | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг |

*Дозы рекомендованы ВОЗ 2019 г

Приложение 2. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена *gyrA* и *gyrB* тестом GenoType MTBDRsl⁵

| Участок-мишень | MTBDRsl зонд | Исследуемая мутация | Клиническая интерпретация |
|-----------------|---|---------------------|---|
| <i>gyrA</i> WT1 | <i>gyrA</i> WT1 не выражен | Кодон(ы) 85-89 | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |
| <i>gyrA</i> WT2 | <i>gyrA</i> МУТ1 выражен | A90V | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |
| | <i>gyrA</i> МУТ2 выражен | S91P | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |
| | <i>gyrA</i> МУТ1 и МУТ2 не выражены | Кодон(ы) 89-93 | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |
| <i>gyrA</i> WT3 | <i>gyrA</i> МУТ3А выражен | D94 | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |
| | <i>gyrA</i> МУТ3В выражен | D94N или D94Y | Lfx не эффективен Mfx не эффективен |
| <i>gyrA</i> WT3 | <i>gyrA</i> МУТ3С выражен | D94G | Lfx не эффективен Mfx не эффективен |
| | <i>gyrA</i> МУТ3D выражен | D94H | Lfx не эффективен Mfx не эффективен |
| | <i>gyrA</i> МУТ3А МУТ3В, МУТ3С, МУТ3D не выражены | Кодон(ы) 92-96 | Lfx не эффективен Mfx (высокие дозы) можно использовать Схему следует пересмотреть на основе результатов фТЛЧ |

⁵ Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018