

Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики

**КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА**

0

Национальный Центр Фтизиатрии 2023 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Список сокращений	3
2. Основные определения	4
3. Краткая информация	6
4. Классификация случаев ЛУ ТБ.....	8
5. Диагностика ТБ	9
6. Лечение	16
- Лечение Изониазид-устойчивого ТБ (Н _у -ТБ) и ПЛУ-ТБ.....	16
- Лечение РУ-ТБ туберкулеза.....	18
- Краткосрочные режимы лечения.....	19
- Внедрение режимов лечения в рамках операционных исследований.....	24
- Индивидуальный(длительный) режим лечения.....	25
7. Мониторинг эффективности лечения ТБ, Н _у -ТБ и РУ/ МЛУ-ТБ.....	29
8. Эффективность использования ПТП при лечении менингита.....	32
9. Хирургическое лечение легочного туберкулеза.....	33
10. Результаты лечения ТБ.....	34
11. Лечение ЛУ ТБ в особых случаях.....	35
12. Активный мониторинг и менеджмент безопасности лечения.....	41
13. Наблюдение пациентов.....	43
14. Допуск к работе и учебе.....	44
15. Профилактика ЛУ-ТБ.....	45
16. Организация медицинской помощи.....	46
17. Информация для пациента.....	48
18. Список литературы.....	51
19. Приложение А1. Состав рабочей группы по пересмотру клинического руководства.....	52
20. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	53
21. Приложение Б. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i> тестом GenoType MTBDRsl.....	57
22. Приложение В. Суточные пероральные дозировки ПТП для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг.....	58
22. Приложение Г. Клинический мониторинг лечения МЛУ / ШЛУ-ТБ.....	59

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 (anti-tuberculosis drugs), нежелательные явления (adverse events), регистрация случаев (case notification).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	Антибактериальные препараты
АРТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГСВ	Группа семейных врачей
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
ЛВН	Лечение под видеонаблюдением
ЛЖВ	Лица, живущие с ВИЧ
ЛНН	Лечение под непосредственным наблюдением
ЛУ-ТБ	Туберкулез с лекарственной устойчивостью
МБТ	Микобактерия туберкулеза
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НРЛ	Национальная референс лаборатория
НЦФ	Национальный Центр Фтизиатрии
НЯ	Нежелательные явления
ПВР	Препараты второго ряда
ПЛУ-ТБ	Поли-лекарственная устойчивость
ППР	Препараты первого ряда
Пре-ШЛУ	Пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТК	Противотуберкулезный кабинет
РУ-ТБ	Туберкулез с устойчивостью к рифампицину
СД	Сахарный диабет
СНЯ	Серьезные нежелательные явления
ТБ	Туберкулез
ТБ ВГЛУ	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов
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
Н ^{hd}	Высокая доза изониазида
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration)

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

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

Изониазид-устойчивый туберкулез (H_r-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 исследования без лабораторного подтверждения, при этом принято решение о назначении полного курса лечения.

Краткосрочный режим лечения ЛУ-ТБ (за исключением ШЛУ-ТБ): стандартизированный курс лечения продолжительностью менее 12 месяцев.

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ): ТБ, вызванный бактериями *Mycobacterium Tuberculosis* (МБТ), в которых произошла генетическая мутация, 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 случай туберкулеза у пациента, который никогда ранее не лечился от туберкулеза, или который принимал ПТП менее 1 месяца.

Нетяжелая форма туберкулеза у детей: туберкулез периферических лимфатических узлов; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без обструкции дыхательных путей; неосложненный туберкулезный плевральный выпот (без эмпиемы или пневмоторакса); или заболевание, ограниченное одной долей легких без полостей распада и без милиарного рисунка (оценивается на рентгенограмме грудной клетки).

Распространённый процесс ТБ легких: наличие двустороннего поражения, полостей распада или обширного повреждения паренхимы на рентгенограмме грудной клетки.

Распространенный процесс ТБ легких у детей в возрасте до 15 лет: наличие полостей распада или двустороннее поражение на рентгенограмме грудной клетки.

Операционное исследование: использование методов операционного исследования с включением ограниченного числа лиц, с целью принятия программных решений для достижения конкретного результата.

Поли-лекарственная устойчивость (ПЛУ-ТБ): 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.

Рецидив туберкулёзного процесса: пациент, который ранее получал лечение ТБ и по завершении последнего курса терапии был признан излеченным или завершившим лечение, но в настоящее время у него диагностирован повторный случай активного ТБ.

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: генерализованный ТБ процесс с наличием милиарного туберкулеза и/или туберкулезного менингита. У детей младше 15 лет: внелегочные формы заболеваний, кроме плеврита и лимфаденопатии (периферические лимфоузлы или изолированные лимфоузлы средостения без компрессии) считаются тяжелыми.

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

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

ЛУ-ТБ возникает в результате неправильного или незавершенного лечения в случаях нерегулярного приема лекарственных препаратов или назначения неадекватного режима химиотерапии. Перебои в снабжении основными противотуберкулезными препаратами или их низкое качество также могут привести к перерывам в химиотерапии. Если курс лечения не был проведен полностью или если он был неэффективным, больной продолжает выделять микобактерии, которые могут обладать устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Распространение ЛУ-ТБ представляет собой риск для здоровья людей во всем мире, и приводит к тяжелым последствиям для заболевших.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология

При кашле, смехе или чихании больной с заразной формой туберкулеза легких выделяет мельчайшие частицы мокроты, содержащие микобактерии ТБ. Эти частицы диаметром 1-5 мкм, образуют капельную взвесь, которая, в зависимости от окружающих условий, может несколько часов сохраняться в воздухе. Передача заболевания происходит при вдыхании человеком воздуха, зараженного микобактериями ТБ. Обычно заражение происходит в помещениях. Проветривание и хорошая вентиляция удаляют капельную взвесь из воздуха помещения, и прямые солнечные лучи быстро убивают *M. tuberculosis*.

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.

Патогенез

Первичное заражение происходит при первом контакте с *M.tuberculosis* при вдыхании частиц капельной взвеси, содержащих возбудителя. Они настолько малы, что минуя защитный слой слизи и реснитчатого эпителия бронхов и оседают в альвеолах легких. Инфекционный процесс начинается с размножения микобактерий в легких, что приводит к формированию пневмонического очага. Процесс размножения микобактерий происходит медленно, но непрерывно. По лимфатическим путям *M.tuberculosis* попадают в лимфатические узлы средостения. Пневмонический участок в легких и региональный лимфаденит образуют первичный ТБ комплекс, откуда с кровотоком *M.tuberculosis* разносятся в органы и ткани инфицированного человека. Дальнейшее развитие процесса зависит от состояния его иммунной системы. У большинства лиц с нормальным иммунным ответом размножение *M.tuberculosis* будет остановлено, однако часть из них может существовать латентно. У некоторых лиц ослабленный иммунитет не может подавить размножение *M.tuberculosis*, и через несколько месяцев у них развивается первичный туберкулез. Вторичный ТБ может возникнуть через несколько лет в результате реактивации старого ТБ очага или реинфекции (повторного заражения). ТБ может поражать любые органы и ткани, но чаще всего, в 80-85% случаев, поражаются легкие.

Эпидемиология

По данным глобального отчета ВОЗ, в 2021 г. в мире зарегистрировано 450 000 случаев РУ-ТБ, из которых только 1 из 3-х были взяты на лечение.

Кыргызстан остается в числе 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ в мире и 18 приоритетных стран Европейского региона ВОЗ. Доля МЛУ-ТБ среди новых случаев составляет 29% и среди ранее леченых случаев туберкулеза - 68% (2018).

По данным НЦФ МЗ КР, удельный вес успешно пролеченных пациентов среди новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в 2019 году, составил 81,2%. За период с 2015 по 2019 год смертность снизилась с 6,3 до 3,9 на 100 000 населения.

Процент успешного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в когорте 2016 года составил 53,2%. Реализация мероприятий по борьбе с туберкулезом осуществляется на основе Программы Правительства Кыргызской Республики по борьбе с туберкулезом «Туберкулез-5» на 2017-2021 годы. НТП реализует руководящие принципы ВОЗ в диагностике и лечении туберкулеза, программное применение новых противотуберкулезных препаратов и краткосрочных режимов лечения МЛУ-ТБ, что повысило эффективность лечения в когорте подтвержденных случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ с 58,4% в 2017 году до 61,6% в 2018 г., в 2019 г. до 71,1%. Успех лечения МЛУ-ТБ пациентов, пролеченных краткосрочной схемой в когорте 2017 г. составил – 79,8%, в когорте 2018 года – 81,3% и в когорте 2019 г. – 83,3%.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ ЛУ-ТБ

Классификация случаев ЛУ-ТБ основана на истории предшествующего лечения и показана в таблице 1.

Таблица 1. Классификация случаев

Случай		Определение
Новый случай		Пациент никогда ранее не лечился от ТБ или принимал противотуберкулезные препараты в течение менее 1 месяца
Рецидив		Пациент, который ранее получал лечение от ТБ и по завершении последнего курса терапии был оценен как излечен или завершивший лечение, но в настоящее время у него диагностирован повторный случай активного ТБ
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 медицинского наблюдения» в конце последнего курса лечения
	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение после неэффективного курса терапии 	Пациент, получивший предыдущий курс лечения и с неэффективным результатом
	<ul style="list-style-type: none"> • Другие ранее леченные больные 	Пациент, лечившийся от ТБ ранее, но результат лечения по окончании последнего курса терапии неизвестен или не подтвержден документально
История предыдущего лечения неизвестна		Пациент не относится ни к одной из вышеперечисленных категорий

Локализация туберкулезного процесса

По локализации процесса туберкулез подразделяется на легочный и внелегочный.

Легочный ТБ: в патологический процесс вовлечена паренхима легких и туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов (средостения или корня легкого).

Внелегочный ТБ: ТБ любого органа, кроме легких, например: ТБ плевры, лимфатических узлов (кроме ТБ ВГЛУ) брюшины, мочеполовых органов, кожи, костей и суставов, мозговых оболочек. Диагноз ВЛ-ТБ должен быть основан хотя бы на одном положительном результате посева на *M.tuberculosis* u/или при наличии у больного явных клинико-рентгенологических проявлений, типичных для активного ВЛ-ТБ.

Сочетанная локализация легочного и внелегочного ТБ классифицируют как легочный ТБ.

ДИАГНОСТИКА ТБ

I. На уровне ЦСМ при обращении пациента, в первую очередь, необходимо провести клинический скрининг на наличие симптомов ТБ.

Выясните, нет ли у пациента симптомов ТБ, включая:

- кашель любой продолжительности,
- субфебрильная температура,
- утомляемость,
- снижение веса;
- ночная потливость;

Локальные симптомы зависят от того, какой орган поражен, например:

- при ТБ лимфатических узлов отмечается их припухлость, иногда с образованием свищей, с гнойным отделяемым,
- при ТБ суставов отмечается боль и припухлость суставов,
- при ТБ менингите присутствуют головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц, сонливость,
- кровь в моче при ТБ органов мочевого выделения.

Выясните не было ли у пациента контактов с больным ТБ дома, на работе, или в других местах, в настоящее время или в прошлом.

II. Если при скрининге на ТБ были обнаружены один или несколько симптомов ТБ, в таком случае данному пациенту с предполагаемым ТБ следует провести обследование на АКТИВНЫЙ ТБ:

- Необходимо тщательно собрать **жалобы и анамнез:**

Выясните у пациента, устанавливали ли ему ранее диагноз ТБ.

Если пациент ранее болел ТБ, выясните, какими препаратами и когда он лечился. Сбор этих данных будет необходим для правильного выбора режима лечения.

Такие пациенты имеют более высокий риск приобретенной лекарственной устойчивости к одному или нескольким основным противотуберкулезным препаратам.

Риск развития лекарственной устойчивости наиболее высок, если в прошлом проводили неадекватное лечение или пациент не соблюдал рекомендованный режим лечения.

- Провести **физикальное обследование** пациента.

- Провести **диагностический алгоритм**.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТБ / ЛУ-ТБ

На уровне организаций первичной медицинской помощи, два образца биологического материала (один из собранных образцов обязательно – утренний) транспортируются в ТБ лабораторию для проведения молекулярного теста GeneXpert MTB/RIF (или, по доступности, Xpert MTB/RIF Ultra, и Xpert MTB/XDR) и проведения посева (Рис 1).

Образцы для исследования должны быть собраны **до начала лечения(!)**

Тесты **Xpert MTB/RIF** и **Xpert MTB/RIF Ultra**³ используются как первоначальный тест для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину, и выполняются на платформе GeneXpert с 6-цветной оптикой.

Тест **Xpert MTB/XDR**³ проводится при положительном результате теста Xpert MTB/RIF или Xpert MTB/RIF Ultra и используется для диагностики устойчивости к изониазиду, фторхинолонам, а также к другим препаратам второго ряда, и выполняются на платформе GeneXpert с 10-цветной оптикой.

LF-LAM⁴ поможет по анализу собранного материала (мочи) диагностировать активный ТБ среди взрослых, подростков и детей, живущих с ВИЧ, которые имеют признаки туберкулеза (легочного, внелегочного или и того, и другого) и имеют количество клеток CD4 ≤ 100 клеток/мм или серьезно больны, независимо от количества клеток CD4.

У детей при отсутствии мокроты и в случае предполагаемого легочного туберкулеза, для исследования на *M. tuberculosis* необходимо собрать биоматериал - **стул** ребенка для проведения альтернативного теста **Stool Xpert тест**⁵. Дети склонны проглатывать мокроту, когда кашляют, и было доказано, что ДНК *M. tuberculosis* выживает в жесткой кислой среде ЖКТ.

Одновременно с молекулярным исследованием, проводится **посев** биоматериала на культуру.

³ Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments, WHO POLICY STATEMENT

⁴ Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV, 2019

⁵ Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021

При получении положительного результата исследования мокроты на Xpert, лабораторией проводится **микроскопия** мазка мокроты для оценки степени инфекционной опасности (массивности бактериовыделения).

Одновременно проводится **рентгенография** (если не была проведена на этапе клинического скрининга) с целью оценки признаков активного ТБ.

В случае отрицательного результата исследования мокроты на Xpert, на уровне ЦСМ проводится **посев мокроты на неспецифическую флору и ТЛЧ к АБП широкого спектра действия**.

В случае отрицательного результата Xpert или при положительном результате Xpert MTB(+) с сохраненной чувствительностью к рифампицину - проводится GenoType MTBDR*plus* (Хайн) тест к препаратам первого ряда для повторного определения *M. tuberculosis* и повторного определения чувствительности к рифампицину, а также определения чувствительности к **изониазиду** (если тест Xpert MTB/XDR не был проведен).

Одновременно, в случае отрицательного результата Xpert, необходимо получить результат посева на культуру.

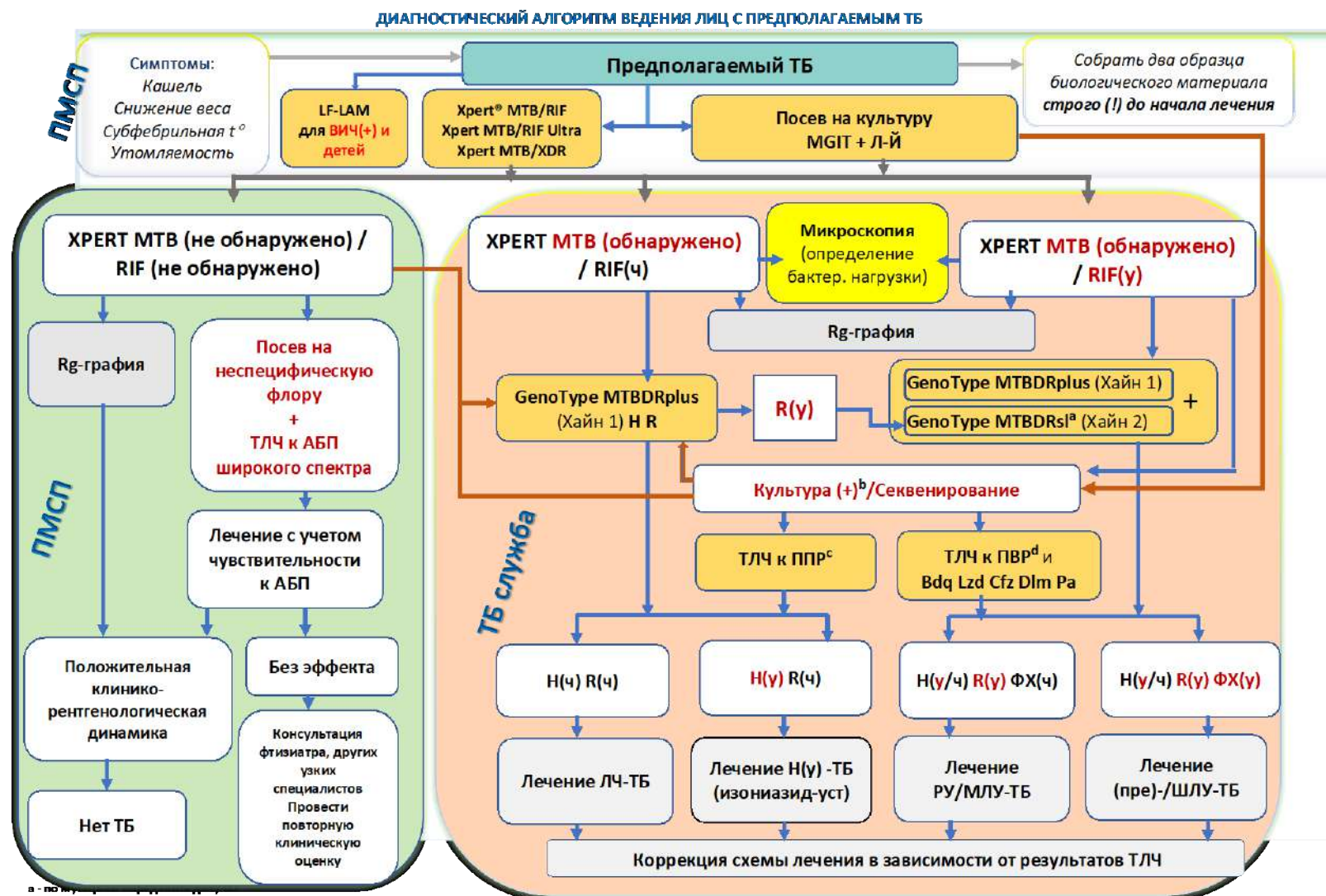
В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) следует провести молекулярный тест (Хайн) к препаратам первого ряда GenoType MTBDR*plus* и к препаратам второго ряда GenoType MTBDR*sl*.

Образцы с положительным результатом посева подлежат дальнейшей идентификации, а культуры, относящиеся к комплексу микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*) – направляются на **фенотипический ТЛЧ** (фТЛЧ), вне зависимости от результатов GenoType MTBDR*sl*:

- фТЛЧ к препаратам первого ряда (кроме H и R, если результаты уже известны);
- фТЛЧ к препаратам второго ряда (кроме ФХ, если результат уже известен);
- одновременно, проводится **ТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клоfazимину, деламаниду, претоманиду и циклосерину**.

При получении результата устойчивости *M. tuberculosis* к рифампицину с использованием **Xpert MTB/RIF** или **Xpert MTB/RIF Ultra** и/или фТЛЧ – проводится таргетное секвенирование штаммов выросшей культуры (при наличии ресурсов).

Рис 1. Диагностический алгоритм ведения лиц с предполагаемым ТБ



a - по мутациям определять дозу ФХ
 a - по мутациям определять дозу ФХ
 b - при отрицательном результате MTBDR plus, но культура положительная - повторить MTBDR plus
 c - кроме H и R, если проведено в предыдущих тестах
 d - кроме ФХ, если проведено в предыдущих тестах

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭПИЗОДЕ ЛЕЧЕНИЯ после Потери для Наблюдения и Неэффективного Лечения

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

Если срок давности результатов предыдущих лабораторных исследований составляет более 30 дней и за этот период пациент получал ПТП –необходимо провести повторные лабораторные исследования, включая ТЛЧ.

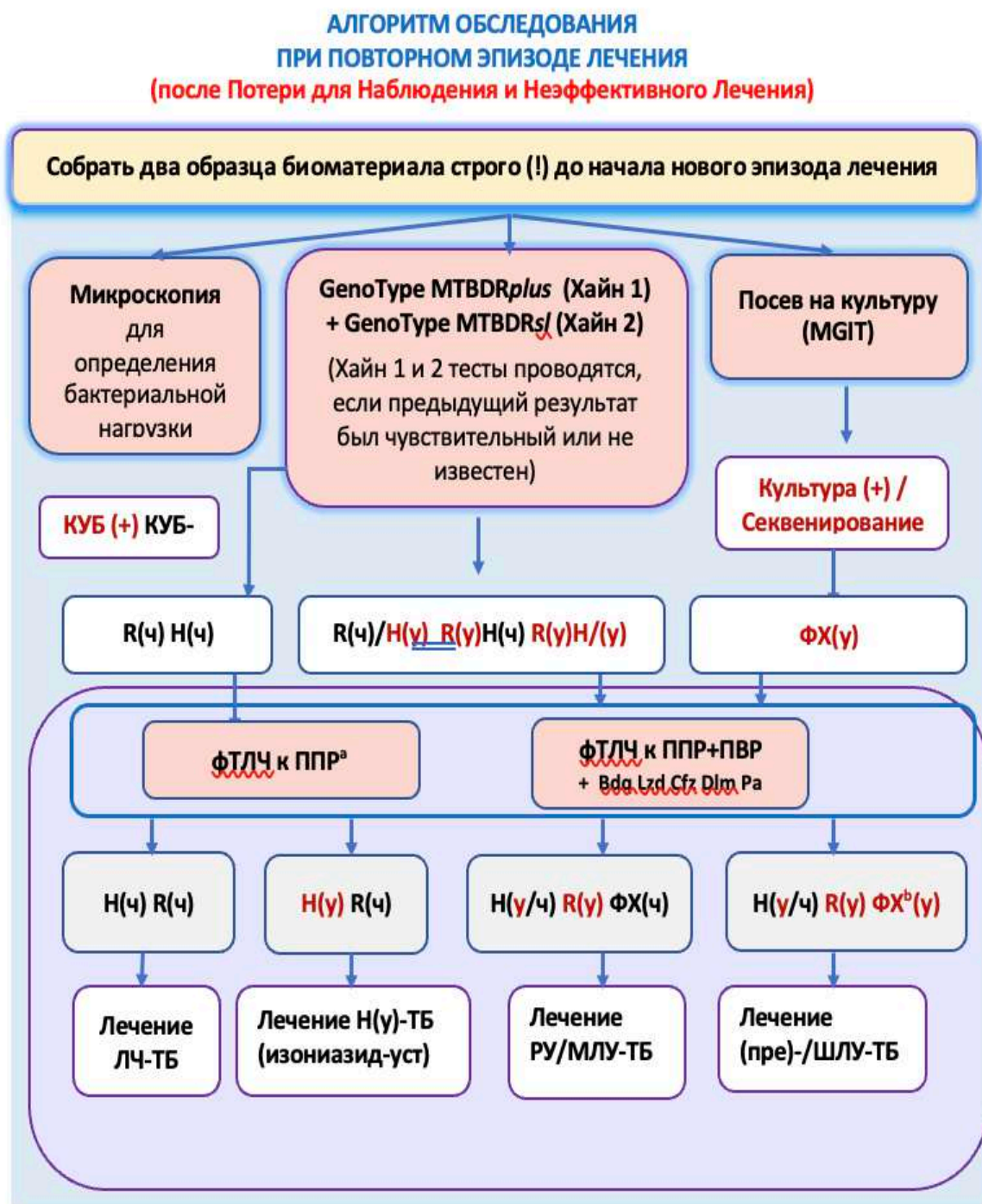
Два образца материала для исследования должны быть собраны **перед началом лечения(!)**, один из которых должен быть утренним.

Нет необходимости повторять тесты на чувствительность к рифампицину после потери для наблюдения и после неэффективного лечения, поскольку полный курс предыдущего эпизода лечения не был завершен успешно и, следовательно, исходная устойчивость к рифампицину сохраняется.

Проводится GenoType MTBDR*plus* (Хайн) к препаратам первого ряда, и GenoType MTBDR*sl* (Хайн) 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 известен), и фТЛЧ к ПВР (кроме ФХ, если результат уже известен) и фТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, деламаниду, претоманиду и циклосерину.

Рис 2. Алгоритм обследования при повторном эпизоде лечения (после потери для наблюдения и неэффективного лечения)



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

Лечение изониазид-устойчивого ТБ (Н_у-ТБ) и ПЛУ-ТБ

Принципы лечения Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ

- Лечение **Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ** назначается при подтвержденной устойчивости к изониазиду и сохраненной чувствительности к рифампицину.
- Если устойчивость к изониазиду не выявлена, следует начать лечение ТБ препаратами первого ряда.
- Режим лечения для Н_у-ТБ должен содержать не менее 3-х эффективных ТБ препаратов.
- Препараты фторхинолонового ряда демонстрируют высокую бактерицидную активность против МБТ и назначаются в схеме на протяжении всего курса лечения Н_у-ТБ.
- Продление режима лечения с 6-ти до 9-ти месяцев возможно при исключении приобретенной дополнительной устойчивости к рифампицину, а также при исключении устойчивости к фторхинолонам и пиразинамиду.
- При коррекции неэффективной схемы лечения добавляются как минимум два препарата, при наличии подтверждения чувствительности к ним.
- Не рекомендуется добавлять в схему лечения стрептомицин или другие инъекционные препараты.
- В случае обнаружения мутаций *katG*, использование высокой дозы изониазида не целесообразно.
- При наличии устойчивости к трем основным препаратам, таким как H+Z+Lfx, для обеспечения эффективного лечения и предотвращения приобретенной устойчивости к остальным препаратам в схеме лечения составляется индивидуальный режим лечения с включением других противотуберкулезных препаратов на основе ТЛЧ⁶.
- При Н-устойчивом ТБ и при полирезистентном ТБ с сохраненной чувствительностью к рифампицину в схеме лечения НЕ используются препараты бедаквилин, претоманид и деламанид⁸.

⁶ Frequently asked questions on the WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis Version: 24 April 2018, p 6

Тактика ведения пациентов

При выявленной устойчивости к изониазиду следует начать лечение по схеме для пациентов с Н_у-ТБ (Табл 2).

Добавление левофлоксацина в схему (H)REZ также позволяет снизить риск возникновения дополнительной устойчивости⁷ к противотуберкулезным препаратам, включая рифампицин.

Левофлоксацин HE добавляется в схему (H) REZ в следующих случаях, если:

- невозможно исключить устойчивость к рифампицину (т. е. неизвестная чувствительность к рифампицину; результат теста GeneXpert MTB/RIF не определен/ либо выдал ошибку «error»);
- имеется известная или предполагаемая устойчивость к левофлоксацину;
- известна непереносимость фторхинолонов;
- известен риск удлинения интервала QT;

При невозможности применения фторхинолонов, пациент получает лечение по схеме 6(H)REZ.

При монорезистентности к Z, можно назначить лечение по схеме 6(9) HRE.

При монорезистентности к E, можно назначить лечение по схеме 6(9) HRZ.

Дозы ПТП назначаются с учетом веса пациента и корректируются в соответствии с динамикой веса в ходе лечения (*Приложение С*).

При положительном результате посева на культуру и микроскопии мокроты после 2-х месяцев лечения необходимо провести Xpert MTB/RIF и исключить приобретение дополнительной устойчивости к рифампицину, а также ТЛЧ для исключения устойчивости к фторхинолонам и пиперазиду.

Пациенты с распространенным поражением. Продление 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином до 9-ти месяцев возможно на индивидуальной основе у пациентов с распространенным поражением, определяемым наличием полостей распада, а также стабильно положительным бактериологическим статусом мокроты по истечении 3-х месяцев (путем посева культуры и микроскопии)⁸.

Если подтверждение устойчивости к изониазиду выявлено на поздних сроках лечения (в поддерживающей фазе), решение о начале 6-месячного курса (H)REZ-Lfx на этом этапе определяется на основе клинического состояния и бактериологического статуса пациента.

⁷ Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, 2019 стр 15

⁸ Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, 2019, стр 17

Если обнаружены специфические генные мутации *inhA* (и в отсутствие мутаций *katG*), высокая доза изониазида - 10 мг / кг в день - будет эффективной.

При большинстве форм полирезистентности, таких как H+E или H+Z, лечение можно продолжать с помощью 6(H)RZ Lfx и 6(H)RE Lfx (Таблица 2).

В случаях резистентности к H+Lfx назначается лечение 6(H)REZ.

Таблица 2. Схемы лечения для пациентов с H_y-ТБ и ПЛУ-ТБ⁹

Устойчивость МБТ	Схема ПТП	
	Ограниченный процесс	Распространенный процесс
H	6 (H)REZ Lfx	9 (H)REZ Lfx
H+E	6 (H)RZ Lfx	9 (H)REZ Lfx
H+Z	6 (H)RE Lfx	9 (H)RE Lfx
Z	6 HRE	9 HRE
E	6 HRZ	9 HRZ
H+Lfx	6 (H)REZ	9 (H)REZ
H+Z+Lfx	Индивидуальный режим, включающий другие препараты на основе данных ТЛЧ, за исключением бедаквилина, претоманида и деламанида.	

Лечение РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ

Существует несколько режимов РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ, которые можно использовать.

Ключевые факторы, определяющие **выбор режима лечения**, включают:

- профиль лекарственной устойчивости,
- предшествующее лечение противотуберкулезными препаратами и историю болезни,
- профиль лекарственной устойчивости у близких контактов,
- возраст пациента,
- локализацию внелегочного туберкулеза,
- степень распространенности легочного туберкулеза.

⁹ Frequently asked questions on the WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis Version: 24 April 2018, p 6

КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общая информация

При распространенной форме легочного ТБ пациенты, как правило, имеют более высокую бактериальную нагрузку, особенно в случаях разрушенной паренхимы легкого (например, коллапс доли, фиброзная/рубцовая ткань или ателектазы), где концентрация препарата может быть низкой из-за снижения перфузии тканей. Это может потребовать более длительного срока лечения с тем, чтобы снизить вероятность рецидива. По этой причине, при распространенной форме легочного ТБ предпочтительным будет более длительный режим лечения.

Краткосрочные режимы для пациентов с РУ/МЛУ/пре-ШЛУ ТБ:

- 6 ВPaLM (Bdq Pa Lzd Mfx)
- 4-6 Bdq(6 м) Lfx(Mfx) Cfz Z E Pto H^{hd} (4 м) / 5-6 Lfx (Mfx) Cfz Z E Pto
- 4-6 Bdq(6 м) Lfx(Mfx) Cfz Z E H^{hd}(4м) Lzd(2 м) / 5 Lfx(Mfx) Cfz Z E
- Модифицированный краткосрочный режим лечения ТБ (МКРЛ) – в рамках операционного исследования.
 - Схемы лечения для пациентов 6 лет и старше:
Lfx Bdq Lzd Cfz Cs
Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm
 - Схема лечения для детей младше 6 лет:
Lfx Dlm Lzd Cfz

Краткосрочный режим для пациентов с пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ ТБ с устойчивостью к фторхинолонам):

- 6(9) ВPaL (Bdq Pa Lzd)

Критерии для взятия на лечение стандартными краткосрочными режимами

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

- Сохранена чувствительность ко всем препаратам, используемым в данном режиме (за исключением изониазида), пациент ранее не получал эти ПТП или получал не более 1 месяца;
- Отсутствует контакт с больными, имеющими устойчивость к фторхинолонам;

- Отсутствует устойчивость или подозрение на неэффективность лекарств, включенных в схему лечения;
- Имеется подтвержденная чувствительность к препаратам, включенным в схему лечения;
- Отсутствует распространенная (тяжелая) форма легочного и внелегочного туберкулеза;
- Вне зависимости от ВИЧ статуса;
- При беременности можно использовать 9-мес режим с линезолидом (без протионамида);
- При использовании эффективной контрацепции у женщин детородного возраста;
- Дети и взрослые из контакта, у которых отсутствует бактериологическое подтверждение ТБ или отсутствует профиль чувствительности к ПТП, но у которых имеется история контактов с подтвержденным РУ/МЛУ/пре-ШЛУ ТБ пациентом, и которым требуется лечение на основании клинико-рентгенологических признаков туберкулеза.

Критерии исключения с лечения стандартными краткосрочными режимами

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

- Имеется непереносимость ключевых препаратов в схеме лечения или наличие аллергии к ним;
- Подтверждена ШЛУ-ТБ форма или подозрение на резистентность к бедаквилину, линезолиду или претоманиду, деламаниду;
- Предыдущие режимы, включающие препараты, которые входят в состав нового режима, завершились неудачей;
- Уровень печеночных ферментов в три раза превышающими верхнюю границу нормы;
- Уровень гемоглобина в сыворотке крови ниже 80 г/л;
- Уровень нейтрофилов ниже $0,75 \times 10^9/л$;
- Уровень тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/л$;
- Исходный интервал QT по Фридерика (QTcF) 500 мс и выше;
- Имеются явления полинейропатии 3-4 степени тяжести; и/или любой признак или подозрение на неврит зрительного нерва в начале лечения;

- Наличие тяжелой формы легочного или внелегочного туберкулеза;
- Беременность для режимов, включающих протионамид и претоманид.

РЕЖИМ ВРaLM / ВРaL

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Режим ВРaLM должен быть первоначальным выбором для всех пациентов с диагнозом РУ/МЛУ-ТБ с соответствующими критериями для взятия на лечение.
- При отборе на лечение ВРaLM рассматриваются:
 - Пациенты с РУ/МЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к Mfx,
 - Пациенты, ранее принимавшие бедаквилин, линезолид, претоманид или деламамид и фторхинолоны (Mfx) **менее, чем 1 месяц.**
- При отборе на лечение ВРaL рассматриваются:
 - Пациенты с пре-ШЛУ-ТБ, т.е. РУ/МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам,
 - Пациенты, ранее принимавшие бедаквилин, линезолид, претоманид или деламамид **менее, чем 1 месяц.**
- Если срок предыдущего лечения превышает 1 месяц, пациенты могут получать схемы ВРaLM / ВРaL, при условии проведения повторного ТЛЧ и исключения устойчивости к лекарственным препаратам из назначенной схемы на момент начала лечения;
- Возраст пациентов должен составлять от 14 лет и старше;
- Низкий индекс массы тела (ИМТ) (<17 кг/м²) не должен быть абсолютным противопоказанием для начала лечения по схеме ВРaLM/ВРaL, но пациенты должны находиться под тщательным наблюдением;
- Лица с исходным интервалом QT по Фридерика (QTcF) 450 мс и выше, сердечными заболеваниями с синкопальными эпизодами и значительными аритмиями относятся к группе повышенного риска при рассмотрении режима лечения;
- Изменение дозы бедаквилина и претоманида не рекомендуется, изменение дозы линезолида допустимо после первых 9 недель лечения (таблица 3);
- Если требуется окончательное прекращение приема бедаквилина или претоманида, весь режим ВРaLM/ВРaL также должен быть прекращен;
- Если прием линезолида окончательно прекращается в течение первых 9 последовательных недель лечения, следует прекратить весь курс лечения;
- Если линезолид отменяется в последующие недели лечения, а общая оставшаяся продолжительность режима не превышает 8 недель, режим можно считать завершенным с оставшимися составляющими препаратами;

- Если прекращается прием моксифлоксацина, схема ВРaLM может быть продолжена как схема ВРaL;
- Продление режима ВРaL до 9 месяцев следует проводить с осторожностью у пациентов с большим количеством пропущенных доз линезолида. Вместо продления ВРaL в таком случае нужно рассмотреть переход на индивидуальный более длительный режим;
- Режим ВРaLM/ВРaL следует оценить как **неэффективный**, в случае когда:
 - происходит прерывание более 2 недель последовательного приема всех препаратов в схеме; или
 - периодическое прерывание в совокупности составляет более 4 недель приема всех препаратов в схеме;
 - сохраняется положительный результат посева на 4-м и 5-м месяце лечения и положительный результат микроскопии на 5-м и 6-м месяце.

При возникновении нежелательных явлений следует определить «виновный» препарат и последующую тактику ведения пациентов проводить на основе таблицы 3.

Таблица 3. Тактика ведения пациентов при возникновении НЯ на режиме ВРaLM/ВРaL

Препарат	Нежелательное явление	Сроки лечения и предпринятые меры	Дальнейшие действия
Бедаквилин	непереносимость	отмена препарата	перевод на ИРЛ
Претоманид	непереносимость	отмена препарата	перевод на ИРЛ
Линезолид	периферическая нейропатии 1 или 2 степени или миелосупрессия	1-9 неделя лечения • снижение дозы до 300 мг	перевод на ИРЛ
		9-16 неделя лечения • приостановка приема препарата на 1–2 нед перед снижением дозы • снижение дозы до 300 мг	продолжение лечения по ВРaL/ВРaL М
		17-26 неделя лечения • снижение дозы до 300 мг • возможна полная отмена препарата	продолжение лечения по ВРaL/ВРaL М
	периферическая нейропатии 3 или 4 степени	полная отмена приема линезолида;	перевод на ИР

	неврит зрительного нерва, любой степени тяжести	полная отмена линезолида	перевод на ИР
--	---	--------------------------	---------------

КОРОТКИЙ ПОЛНОСТЬЮ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

9-месячный пероральный режим включает бедаквилин (используется в течение 6 мес) в сочетании с препаратами: левофлоксацин/ моксифлоксацин, этионамид, этамбутол, изониазид (высокая доза), пиразинамид и клофазимин (в течение 4-х месяцев с возможностью продления до 6 месяцев, если у пациента остается положительный мазок мокроты в конце 4 месяцев); с последующим лечением препаратами: левофлоксацин/моксифлоксацин, клофазимин, этамбутол и пиразинамид (в течение 5 месяцев). Этионамид можно заменить на 2 месяца лечения линезолидом (600 мг в сутки).

4-6 Bdq(6 м) Lfx Cfz Z E Eto H^{hd}(4 м) / 5-6 Lfx(Mfx) Cfz Z E Eto

4-6 Bdq(6 м) Lfx(Mfx) Cfz Z E H^{hd}(4м) Lzd(2 м) / 5 Lfx(Mfx) Cfz Z E

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Данный 9-месячный режим стандартизирован, **следовательно**, при необходимости исключения 1-го ПТП, кроме изониазида, пациент исключается из данного режима;
- Модификация 9-месячного режима: с заменой Eto (4 мес) на Lzd (2 мес) может быть проведена:
 - женщинам, которые беременны или кормят грудью;
 - при возникновении НЯ на Eto;
- Бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (24 недели);
- Изониазид (высокая доза) используется не более 4 мес;
- Если к концу 4-го мес. лечения микроскопия мазка или посев остается положительным, начальная фаза продлевается до конверсии мазка и/или посева; в общей сложности не более 6 ме.;
- При положительном результате культуры в конце 4-го месяца лечения или позже необходимо провести ТЛЧ;
- Поддерживающая фаза составляет 5-6 месяцев лечения;
- Перевод на поддерживающую фазу следует проводить на основе 2-х отрицательных результатов культуры;
- Вместо левофлоксацина можно использовать моксифлоксацин;

- В ожидании результатов ТЛЧ, можно начать КРЛ, а при получении результатов – скорректировать лечение по индивидуальной схеме **без перерегистрации случая**;
- В случае возникновения НЯ, требующих замены какого-либо препарата в схеме лечения, КРЛ должен быть заменен на ИРЛ **без перерегистрации случая**;
- Если к концу 6 месяца лечения сохраняется положительный результат посева от 4-го и 5-го месяцев лечения и положительный результат микроскопии от 5-го и 6-го месяцев, следовательно, данный случай оценивается как неэффективное лечение, пациенту назначается новый эпизод в индивидуальном режиме;
- В случае приобретенной устойчивости к ПТП от 4-го месяца лечения, результат оценивается как «НЛ», пациенту назначается новый эпизод в индивидуальном режиме.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ В РАМКАХ ОПЕРАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основными условиями для проведения операционного исследования в республике являются:

- протокол исследования, который должен включать наблюдение после окончания лечения;
- одобрение национального совета по этике;
- обеспечение доступа к базовому пакету исследований для исключения НЯ.
- краткий исследовательский пакет содержит дополнительные рекомендации по разработке протокола, инструментов сбора данных и других вспомогательных документов, которые облегчают операционные исследования.

В 2022 года, в условиях операционного исследования, в Кыргызстане начато внедрение нового модифицированного короткого режима лечения РУ/МЛУ-ТБ, на основании рекомендаций ВОЗ.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (МКРЛ)

Модифицированные полностью пероральные укороченные схемы лечения МЛУ-ТБ включает препараты из группы А, группы В и деламамид из группы С.

Продолжительность лечения составляет 39 недель.

Схемы лечения для пациентов 6 лет и старше:

Lfx Bdq Lzd Cfz Cs

Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm

Схема лечения для детей младше 6 лет:

Lfx Dlm Lzd Cfz

Пациенты соответствуют критериям включения на мКРЛ при выполнении указанных ниже условий:

- согласны и могут дать информированное согласие на лечение (подпись или, если пациент неграмотен, свидетельские показания о согласии; подпись или свидетельские показания о согласии, полученные у родителя или опекуна ребенка);
- имеют бактериологически-подтвержденный МЛУ-ТБ, с лабораторными данными об устойчивости как минимум к рифампицину и сохранённой чувствительностью к фторхинолонам;

Дозировки лекарственных препаратов соответствуют общепринятым и представлены в Приложении D.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ (ДЛИТЕЛЬНЫЙ) РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (ИРЛ)

Принципы лечения

- Общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев;
- После получения результата отрицательной культуры продолжительность лечения может составлять 15 - 17 месяцев, общей длительностью курса не менее 18 месяцев.
- Лечение проводится ежедневно.
- **Детям младше 15 лет** срок лечения в индивидуальном режиме можно сокращать до **9 месяцев**.

Дизайн более длительных схем (18–20 месяцев) основан на выборе лекарственных средств из групп А, В и С (Таблица 4), на основе профиля лекарственной чувствительности.

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	Cfz
	Циклосерин	Cs
Группа С : Включите для формирования полного режима химиотерапии, в тех случаях, когда препараты из группы А и В не могут быть использованы	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем-циластатин или Меропенем	Ipm/Cln Mpm
	Амикацин или Стрептомицин	Am или St
	Этионамид или Протионамид	Eto / Pto
	Пара-аминосалициловая кислота	PAS

ПОКАЗАНИЯ для назначения ИРЛ

- Если пациент не соответствует критериям взятия на режим ВРaLM /ВРaL или пероральный 9-месячный полностью пероральный режим лечения;
- Тяжелая (распространенная) форма легочного и внелегочного туберкулеза;
- Дополнительная резистентность к ключевым лекарственным средствам схемы ВРaLM/ВРaL (кроме моксифлоксацина) или к препаратам 9-месячного полностью перорального режима химиотерапии;
- Отсутствие реакции на более короткие схемы лечения (например, неудача лечения из-за отсутствия бактериологической конверсии, отсутствия клинического ответа, возникающей резистентности или потери возможности последующего наблюдения);
- Лекарственная непереносимость компонентов схемы краткосрочного режима лечения;
- Беременные и кормящие женщины, которым противопоказан 9-месячный полностью пероральный режим из-за определенных клинических состояний;
- Дети в возрасте до 14 лет, которых нельзя было лечить ВРaLM/ВРaL или 9-мес режимом.
- Для пациентов с низким ИМТ (<17 кг/м²), измененными печеночными ферментами (в 3 раза превышающими верхнюю границу нормы), исходной анемией (гемоглобин ниже 80 г/л), тромбоцитопенией (количество тромбоцитов <150 000/мм³) или ранее существовавшей периферической невропатией 3-4 степени тяжести.

Предварительная клиническая оценка

Любой пациент перед назначением длительного режима лечения должен пройти предварительную клиническую оценку для оптимизации выбора препарата, снижения вероятности нежелательных явлений, что увеличит вероятность благоприятных результатов лечения.

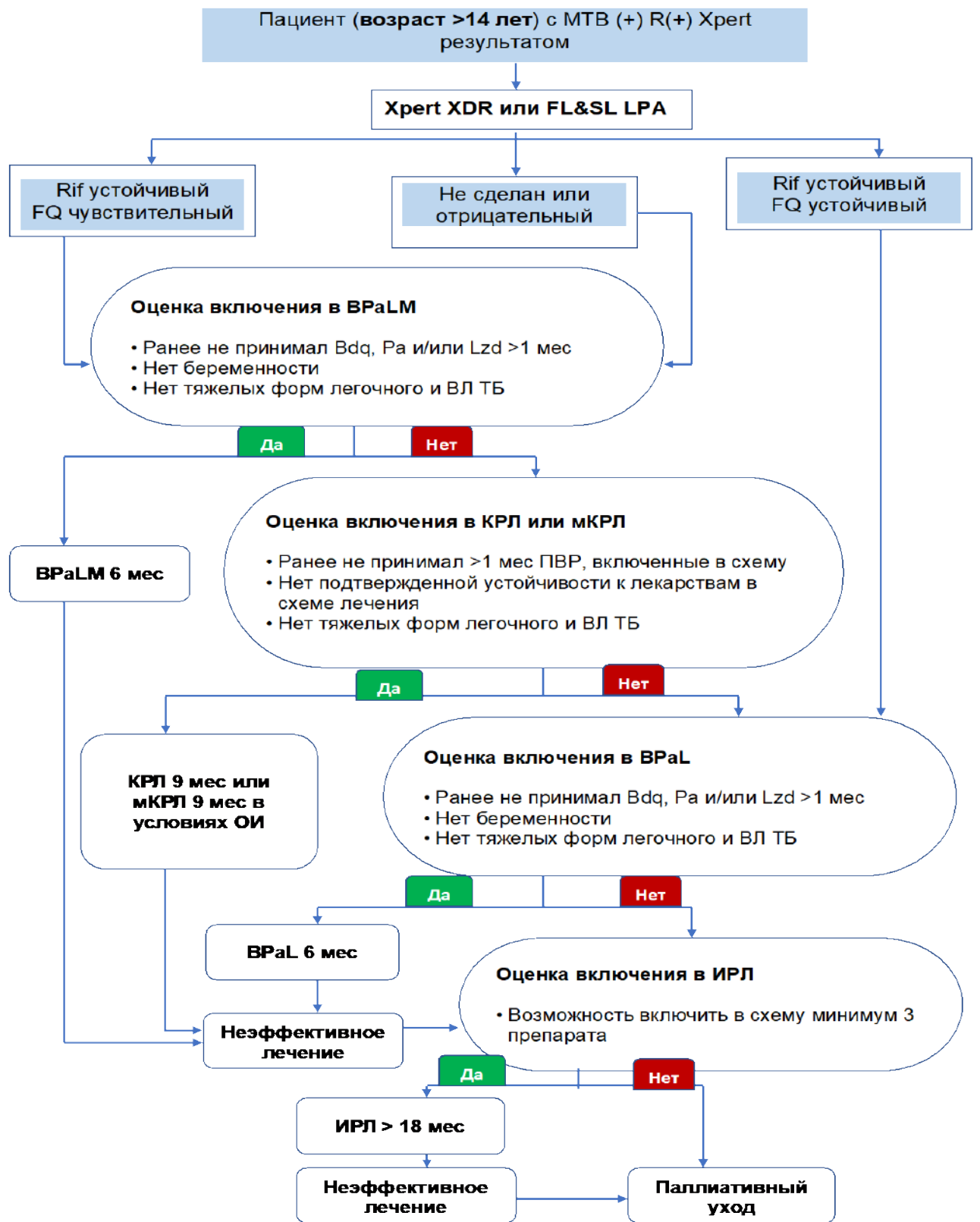
Предварительная клиническая оценка включает:

- Подробный клинический анамнез (включая все сопутствующие заболевания, лекарства и известные непереносимости), физикальное обследование, анализ крови, рентген грудной клетки или другие методы обследования и бактериологические тесты;
- Список доступных эффективных противотуберкулезных препаратов, основанный на истории болезни, приёма лекарств, принятых до этого эпизода лечения, и основанный на результатах ТЛЧ биологического материала самой последней пробы пациента (или индексного случая).

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;
- Дозы ПТП назначаются в соответствии с весовой категорией, и корректируются в случае прибавки веса в ходе лечения (*Приложение D*);
- Нет возрастных ограничений среди детей для назначения бедаквилина и деламанида;
- Для предотвращения развития НЯ (нейротоксических эффектов и / или миелосупрессии) с профилактической целью назначается пиридоксин (витамин В6) из расчёта 50 мг на каждый препарат (линезолид и изониазид). При приеме циклосерина – пиридоксин назначается из расчёта 50 мг на 1 капсулу (250 мг) препарата. Максимальная суточная профилактическая доза пиридоксина составляет не более 150 мг.

Рис 3. Алгоритм назначения режимов ЛУ-ТБ



МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТБ, Н_γ-ТБ И РУ/МЛУ-ТБ

Мониторинг лечения Н_γ-ТБ и ПЛУ-ТБ

- С целью мониторинга эффективности лечения проводится ежемесячно микроскопия мазка и посев на MGIT до 2-го месяца, затем проводится посев на среду Левенштейна-Йенсена до конца лечения (Рис 4).
- При отсутствии клинического улучшения через 2 месяца химиотерапии или при ухудшении состояния необходимо провести повторно GeneXpert MTB/RIF для определения чувствительности к рифампицину и, если возможно, к фторхинолонам и пиперазину, а также фТЛЧ для определения чувствительности к ППР и левофлоксацину.
- В результате приобретенной лекарственной устойчивости (амплификации) в процессе лечения исход будет оценен как «неэффективное лечение». Назначается новый режим в соответствии с результатом ТЛЧ.
- В случае сохранения или возобновления бактериовыделения на 5 месяце терапии, определяется исход «неэффективное лечение». Назначается новый режим в соответствии с результатом ТЛЧ.
- Другие результаты лечения ПЛУ ТБ определяются по критериям для чувствительного туберкулеза.
- При лечении ПЛУ ТБ необходимо проводить регулярный клинический мониторинг.
- Рентгенологическое обследование проводится 1 раз в 3 месяца. Возможен более частый Rg-мониторинг по клиническим показаниям.

Чтобы ограничить риск приобретения дополнительной лекарственной устойчивости, следует избегать добавления одного противотуберкулезного препарата у пациентов, у которых остаются положительные результаты мазка или посева после 2-го месяца лечения, у которых не наблюдается благоприятного клинического ответа.

Для всех пациентов, получающих этот режим, необходим тщательный **клинический мониторинг**:

- всем пациентам следует ежемесячно проверять уровень АЛТ и АСТ, учитывая гепатотоксический эффект длительного применения пиперазина.

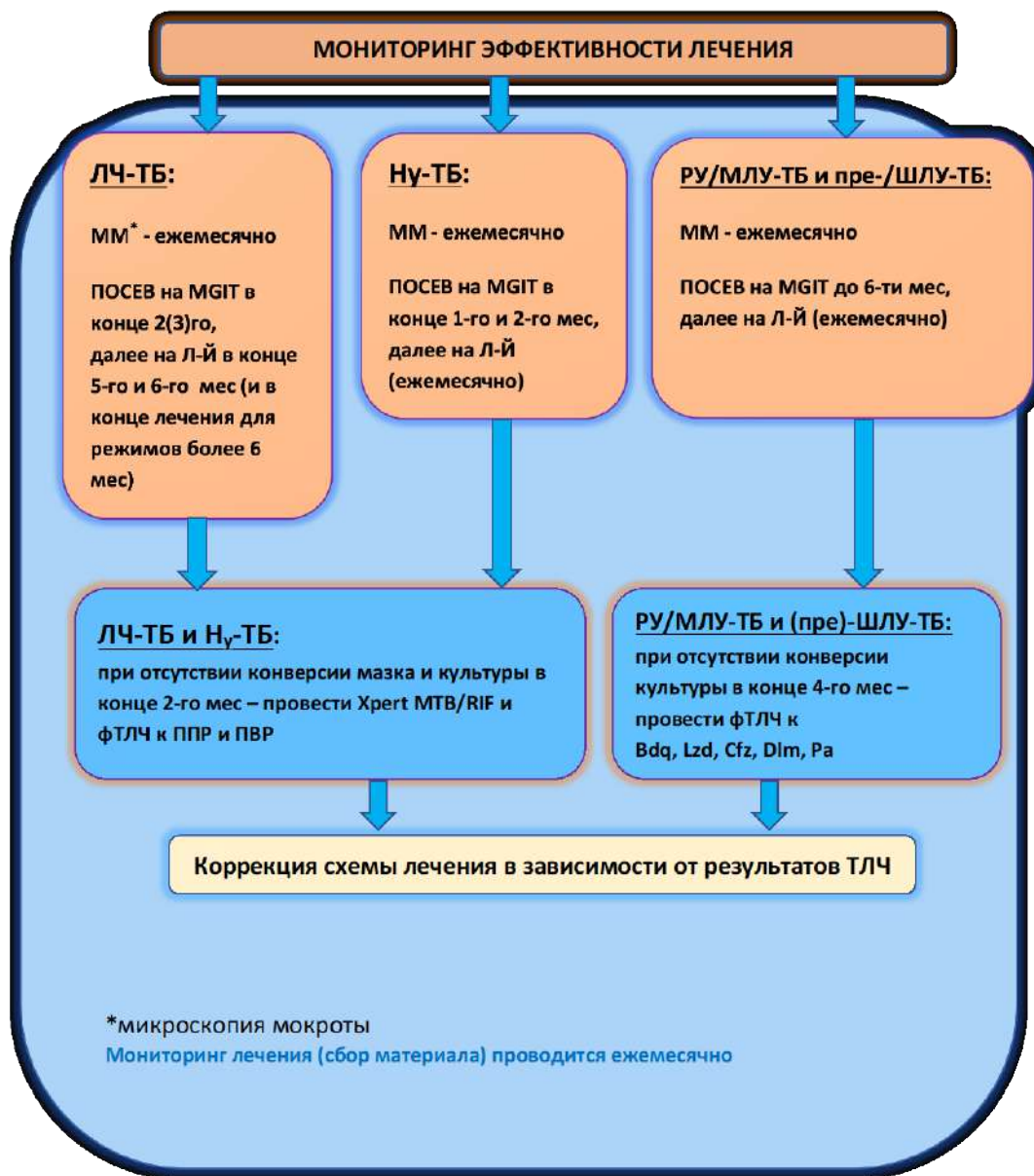
Кроме того, для предотвращения и лечения возможных токсических эффектов этамбутола у детей (например, ретробульбарный неврит) необходимо:

- проводить **тест Ишихара** не реже одного раза в месяц с помощью различения красного и зеленого цветов. Мониторинг ретробульбарного неврита целесообразно проводить на ранней стадии;
- придерживаться правильных доз этамбутола, рекомендованных для детей.

Мониторинг лечения РУ/МЛУ-ТБ

- Мониторинг лечения РУ/МЛУ-ТБ проводится ежемесячно и включает направление двух образцов мокроты (один из которых должен быть утренним) на микроскопию и посев на MGIT до 6-го месяца, затем посев на среду Левенштейн-Йенсена до конца лечения (Рис 4).
- Микроскопия мазка и посев проводятся ежемесячно на протяжении полного курса лечения;
- Если в конце 4-го месяца лечения или позже получен положительный результат посева, следует провести фТЛЧ с целью своевременной коррекции режима лечения.
- Клиницист указывает в направлении на исследование – «Вероятность неэффективного лечения».
- Нет необходимости повторять исходные тесты (GeneXpert MTB/RIF) на чувствительность к рифампицину, поскольку устойчивость к этому препарату сохраняется.

Рис 4. Мониторинг эффективности лечения



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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПТП ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕНИНГИТА

- Лечение менингита при РУ/МЛУ-ТБ эффективнее всего назначать, опираясь на данные ТЛЧ и характеристику ПТП, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер:
- **Этионамид/Протионамид:** концентрации приближаются к таковым в сыворотке; проведенное исследование на пациентах детского возраста, оценивающее концентрацию лекарственного средства в спинномозговой жидкости, показало, что этионамид/протионамид следует назначать в верхнем диапазоне доз для пациентов с менингитом.
- Исследования с участием небольшого числа ТБ пациентов показывают, что **бедаквилин** хорошо проникает в спинномозговую жидкость.
- Проведенное исследование показало, что, несмотря на относительно низкий общий уровень лекарственного средства в спинномозговой жидкости, **деламанид** достигает адекватных концентраций в тканях головного мозга, и пероральная форма может быть достаточной для лечения туберкулезного менингита.
- У детей с менингитом предпочтительно использовать **меропенем**, который обладает адекватным проникновением в ГЭБ. При лечении менингита у детей, принимающих имипенем-циластатин, могут чаще отмечаться судороги.
- **Изониазид** в высокой дозе: концентрация препарата в спинномозговой жидкости эквивалентна таковой в плазме воспаленных мозговых оболочек, но составляет только 20% от концентрации в плазме невоспаленных мозговых оболочек.
- **Клофазимин:** имеются ограниченные данные о проникновении в ЦНС.
- **Левифлоксацин:** концентрация левофлоксацина составляет не менее 65% от концентрации в сыворотке крови. Левифлоксацин также широко биодоступен в других органах и жидкостях организма. Он успешно используется при лечении туберкулезного менингита.
- **Линезолид:** отлично проникает в спинномозговую жидкость и головной мозг.
- **Моксифлоксацин:** хорошо проникает в модельных исследованиях на животных и у людей с туберкулезным менингитом, достигая высоких концентраций в спинномозговой жидкости при наличии и отсутствии менингеального воспаления. Он успешно используется при туберкулезном менингите.
- **Претоманид:** нет данных.
- **Пиразинамид:** его концентрации в спинномозговой жидкости эквивалентны таковым в сыворотке крови у пациентов с воспаленными мозговыми оболочками.
- **Этамбутол** плохо проникает в мозговые оболочки.

- **Амикацин/ стрептомицин** более эффективно проникает в ЦНС только при наличии менингеального воспаления.
 - Концентрации **циклосерина** в спинномозговой жидкости приближаются к концентрациям в сыворотке.
-

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ТБ

Принципы хирургического лечения

- Решение об оперативном лечении принимается **консилиумом врачей** с участием фтизиатров, хирургов, анестезиологов и других специалистов.
- Хирургическое вмешательство включает частичную резекцию легкого, которая проводится в качестве дополнения к химиотерапии больных МЛУ/РУ-ТБ.
- Радикальная пневмонэктомия не рекомендована ВОЗ.
- Хирургическое вмешательство следует проводить не ранее **2-х месяцев лечения** ТБ, при условии **конверсии** культуры, с целью уменьшения бактериальной инфекции в окружающей легочной ткани.

Лечение после хирургического вмешательства

Общая продолжительность лечения (18-20 мес) и продолжительность лечения после конверсии культуры (15-17 мес) должны быть такими же, как и при лечении без операции.

Схема лечения после оперативного вмешательства включает, как минимум, 4 препарата из группы А и Б.

Резекционный материал следует обязательно направить на посев и ТЛЧ в НРЛ.

Исходя из результатов анализа резекционного материала, при необходимости проводится коррекция схемы лечения.

Проводится учет данных о хирургических осложнениях и отдаленных последствиях для проведения регулярного полноценного анализа.

Оперативное лечение является дополнением к химиотерапии и может принести пользу пациенту в случае, если операция проведена высококвалифицированным хирургом и завершена отличным послеоперационным уходом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛУ-ТБ

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	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения и имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>.
Лечение завершено	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения, но нет доказательств, что имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>.
Неэффективное лечение	<p>Пациент, режим лечения которого нужно было прекратить или полностью изменить на новый режим лечения.</p> <p>К причинам изменения относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие клинического ответа и/или бактериологического ответа; • отсутствие конверсии культуры к концу 6-го месяца лечения (результаты от 4-го и 5-го месяцев лечения) и отсутствие конверсии мазка мокроты в конце 5-го и в конце 6-го мес); • реверсия после наступления конверсии; • нежелательная реакция на лекарство; • доказательства дополнительной устойчивости к лекарствам в режиме лечения.

Умер	Пациент умер до начала лечения или в процессе химиотерапии, причина смерти может быть любой.
Потерян для наблюдения	Пациент, который не начал лечение или прервал лечение на 2 месяца и более.
Успешное лечение	Сумма показателей «Излечен» и «Лечение завершено».
Дополнительное определение для оценки режимов лечения	
Устойчивый успех лечения	Пациент, оцененный через 6 месяцев (для лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза) и через 12 месяцев (только для лекарственно-устойчивого туберкулеза) после успешного завершения лечения и не имеет активного туберкулеза.

**При оценке результатов лечения необходимо учитывать результаты Rg-исследования*

Термины

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

Реверсия: после достижения конверсии получен положительный результат 2-х исследований культур, проведенных последовательно, с интервалом не менее 30 дней.

ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

Перед началом лечения для полной клинической оценки пациента и возможной корректирующей терапии необходимо:

- ✓ выяснить наличие сопутствующих состояний,
- ✓ назначить консультацию соответствующего специалиста,
- ✓ назначить необходимый комплекс обследования.

БЕРЕМЕННОСТЬ

Все женщины репродуктивного возраста перед началом ТБ лечения обязательно проходят тест на беременность.

- Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Прерывание беременности, особенно в поздние сроки, несет серьезную угрозу для жизни женщины.
- Лечение лучше начинать во 2-м триместре беременности, чтобы избежать возможных тератогенных эффектов ПТП. Решение о задержке начала химиотерапии основывается на оценке клинического состояния и тяжести, интенсивности процесса.
- Если все-таки необходимо начинать лечение, химиотерапия может включать в себя 3-4 эффективных ПТП. После родов возможно усиление схемы лечения.
- На протяжении всей беременности рекомендуется приём пиридоксина.

Существует 5 классов безопасности противотуберкулёзных препаратов для беременных женщин по классификации FDA:

Безопасность класса	Описание	Препарат
A	Препарат безопасен	---
B	Предположительно безопасен	Bdq*, E
C	Ожидаемая польза от препарата оправдывает возможный риск для плода	H, R, Z, Cm, Fq, Cs, PAS, Cfz, Clr, Lzd
D	Препарат небезопасен, есть риск для плода	Am, Eto, Pto, Dlm
X	Риск от препарата превышает любую возможную пользу	---

* Приём бедаквилина во время беременности не выявил каких-либо отклонений в развитии органов и систем у младенцев¹⁰.

- ⚠ Во время беременности следует избегать назначения **амикацина**, который обладает особенно выраженным токсическим действием на плод, а также – **тиоамидов**, которые усиливают побочные эффекты и обладают выраженным тератогенным свойством.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Грудное молоко – лучшее питание для ребенка. В молоке матери обнаруживается небольшая

¹⁰ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0IGO. <http://apps.who.int/iris>.

концентрация ПТП. Все препараты совместимы с грудным молоком. Поэтому кормящая мать на протяжении всего курса лечения должна получать полноценную химиотерапию.

- Возможны альтернативные источники питания младенца.
- Мать и ребенок не должны быть полностью изолированы друг от друга. Но если мать является бактериовыделителем, уход за ребенком поручается другим членам семьи до получения отрицательных результатов мокроты.
- Кормление следует проводить в хорошо вентилируемых помещениях или на открытом воздухе, а также мать должна пользоваться хирургической маской.
- *Бедаквилин* не следует применять в период кормления грудью из-за возможности неблагоприятных реакций у грудных детей, за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для новорожденного.
- *Линезолид* проникает в грудное молоко кормящих женщин, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.
- *Клофазимин* выделяется с грудным молоком. Не следует применять в период грудного вскармливания без крайней необходимости.
- *Деламанид* запрещено принимать при грудном вскармливании.
- *Имипенем+Циластатин* – противопоказан.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

При лечении МЛУ-ТБ у больных, страдающих сахарным диабетом (СД), необходимо контролировать **уровень глюкозы крови**.

- Уровень глюкозы в капиллярной крови сохранять в пределах **3,3-6,3 ммоль/л натощак** и **5,6-7,8 ммоль/л перед сном**.
- Важно поддерживать тесный контакт с эндокринологом.
- Ни один из противотуберкулезных препаратов не противопоказан при СД.
- СД способен усиливать нежелательные явления ПТП, прежде всего у пациентов с почечной дисфункцией и периферической полинейропатией.
- Использование **этионамида** или **протионамида** влияет на уровень сахара в крови может потребовать увеличения дозировки гипогликемических средств.
- Если уровень глюкозы в крови у пациента с диабетом и активным туберкулезом плохо поддается коррективке пероральными гипогликемическими средствами, необходимо перейти на инсулин¹¹.

¹¹ Asfandyar Khan Niazi, Sanjay Kalra at al. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Пациенты с почечной недостаточностью могут быть старшего возраста, страдать диабетом или иметь другие сопутствующие заболевания и принимать несколько лекарств, таким образом, для каждого случая необходима углубленная оценка. У пациентов с почечной недостаточностью может наблюдаться исходная анемия (возможно, клиническое осложнение), которая может усугубляться применением линезолида или другого миелотоксического препарата. Для многих противотуберкулезных препаратов дозировку и способ применения, возможно, потребуется скорректировать в зависимости от уровня функции почек. Для них обычно используются более низкие дозировки ПТП или увеличиваются промежутки между их приемами.

Для расчета клиренса креатинина можно использовать следующую формулу:

Расчет клиренса креатинина	Нормальные значения
Для мужчин СКФ = 1,23 $X \frac{(140 - \text{возраст(годы)} \times \text{масса тела(кг)})}{\text{креатинин крови} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}$	от 97 до 137 мл / мин
Для женщин СКФ = 1,05 $X \frac{(140 - \text{возраст(годы)} \times \text{масса тела(кг)})}{\text{креатинин крови} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}$	от 88 до 128 мл / мин.

Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин или находящихся на гемодиализе назначение ПТП проводится соответственно предлагаемой таблице 6.

Таблица 6. Рекомендуемые дозы и частота приема ПТП при почечной недостаточности

Препарат	Изменять ли частоту приёма?	Рекомендуемые дозы и частота приема ПТП
		<u>Клиренс креатинина менее 30 мл/мин. или на гемодиализе</u>
Изониазид	нет	300 мг однократно ежедневно
Рифампицин	нет	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	да	25-35 мг/кг 3 раза в неделю

Этамбутол	да	15-25 мг/кг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	да	750-1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	нет	400 мг 1 раз день
Циклосерин	да	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю
Протионамид	нет	250-500 мг ежедневно
Этионамид	нет	250-500 мг ежедневно
Амикацин	да	12-15 мг/кг 2-3 раза в неделю
Клофазимин	нет	100 мг ежедневно
Амоксицилин/ Клавуланат	да	1000 мг ежедневно из расчета на амоксициллин
Бедаквилин	нет	У пациентов с легкой и средней степенью тяжести коррекции дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности прием с осторожностью
Деламанид	нет	У пациентов с легкой и средней степенью тяжести коррекции дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности прием с осторожностью
Линезолид	нет	Возможен приём при проведении мониторинга лабораторных исследований
Имипинем /Циластатин	нет	Клиренс креатинина 20-40 мл / мин: доза 500 мг каждые 8 ч клиренс креатинина <20 мл / мин: доза 500 мг каждые 12 ч

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- Препараты первого ряда изониазид, рифампицин и пиразинамид обладают гепатотоксическими свойствами, из которых **пиразинамид** – наиболее гепатотоксичен.
- Среди препаратов второго ряда бедаквилин, этионамид, протионамид и ПАСК также могут быть гепатотоксичными, хотя и в меньшей степени, чем любой из препаратов первого ряда.
- Гепатит редко возникает при приеме фторхинолонов. Хотя есть информация о гепатотоксичности Моксифлоксацина.
- Пациенты с хроническим заболеванием печени, носительством вируса гепатита, недавним анамнезом острого гепатита или чрезмерным употреблением алкоголя, при отсутствии соответствующих клинических проявлений, могут получать лечение по обычным схемам, кроме **пиразинамида**.
- Необходимо проводить мониторинг ферментов печени 2 раза в месяц.

- При повышении уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза, необходимо остановить лечение туберкулеза до нормализации показателей, а после купирования явлений гепатита – терапию возобновить.
- При повышении уровня печеночных ферментов менее чем в 3 раза, необходимо лечение туберкулеза в комбинации 4-х негепатотоксичных препаратов и одновременное лечение гепатита – будет являться оптимальным вариантом, при мониторинге печеночных ферментов 2 раза в месяц.
- Имеются ограниченные данные об использовании более длительного режима лечения среди людей с вирусным гепатитом или проходящих лечение от гепатита С. Необходимо внимательно следить за межлекарственным взаимодействием и гепатотоксичностью среди этой группы пациентов.

СУДОРОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- Перед началом лечения необходимо обязательно выяснить у пациента наличие судорожных состояний.
- Уточнить принимал ли ранее противосудорожные препараты, принимает ли на момент лечения ПТП, уточнить вес.
- Общая дозировка пиридоксина должна составлять не более 150 мг в сутки.
- Больному с активными судорожными состояниями не назначается **Cs, H и Mfx в высоких дозах**. Однако, если эти препараты являются решающими в схеме лечения, их назначают совместно с противосудорожной терапией.

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Перед началом лечения ЛУ-ТБ необходимо выяснить наличие психических заболеваний у пациента, при необходимости провести консультацию психиатра.
- Высокий исходный уровень депрессии и тревожности у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом часто связанные с хроническим течением психического заболевания.
- Использование **Cs, H и Mfx в высоких дозах** не является абсолютно противопоказанным у этой категории пациентов. Однако побочные эффекты при их применении встречаются гораздо чаще, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами при назначении этих препаратов.
- Консультации психиатра, применение психотропных средств, и групповая психотерапия необходимы для облегчения страданий пациента с психическими расстройствами.

- При необходимости, пациент переводится в специализированное психиатрическое отделение, где ему будет оказан необходимый уход и продолжена противотуберкулезная терапия.

ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

- АРВ терапия назначается независимо от числа лимфоцитов CD4, в течение первых 2-4 недель.
- Первостепенное значение имеет начало противотуберкулезного лечения.
- Если пациент уже получает АРВ препараты, то ему подключают противотуберкулезную терапию, учитывая лекарственное взаимодействие.
- Для пациентов с ТБ/ВИЧ обязательно назначение профилактического лечения котримоксазолом независимо от числа клеток CD4, для предупреждения пневмоцистной пневмонии.
- Доза котримоксазола у взрослых и подростков составляет одну таблетку (160 + 800 мг) в сутки.
- Осуществлять непосредственный контроль приема АРВ и котримоксазола в условиях противотуберкулезной терапии.

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ И МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

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

При лечении пациентов могут возникнуть нежелательные явления.

Нежелательное явление (НЯ) — это любое неблагоприятное медицинское явление, которое может наблюдаться у ТБ пациента в ходе лечения фармацевтическими препаратами, но которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением.

Нежелательное явление клинической значимости — это состояние, представляющее клинический интерес, которое требует корректировки лечения в процессе химиотерапии.

Серьезное нежелательное явление - явление, которое может привести к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, и требует немедленной отмены препарата и медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

Степень тяжести НЯ отражает интенсивность нежелательного явления и оценивается по шкале СТСАЕ (Criteria for Adverse Events), подробно показывающей признаки и симптомы и/или лабораторные значения (Таблица 7).

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 нейропатия • 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 определяется как увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) или аспартатаминотрансферазы (АСАТ): 	<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

- с увеличением более чем в 3 раза с клиническими проявлениями
- с превышением ≥ 5 раз от верхней границы нормы, или
- с увеличением АЛТ или АСТ ≥ 3 раза с сопутствующим увеличением билирубина ≥ 1.5 раза

**Перечень препаратов, удлиняющих интервал QT можно посмотреть по ссылке: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>*

Общие принципы

- Предупреждение НЯ всегда является приоритетным по отношению к их лечению.
- Снижение дозировки следует проводить только тогда, когда сниженная доза все еще сможет обеспечить соответствующую терапевтическую дозу лекарства в сыворотке крови и не повлияет негативно на лекарственную схему.
- Снижение дозы «виновного» препарата следует проводить не более чем на одну весовую категорию.
- В случае отмены препарата, заполняется желтая карта и клинический случай представляется на консилиуме врачей.
- Клинический мониторинг НЯ проводится в течение всего курса лечения (*Приложение 3*).
- Возникновение НЯ (любой степени тяжести) регистрируется в истории болезни и медицинской карте ТБ01 или ТБ01у

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Для пациентов, завершивших лечение

После успешного завершения лечения лицо, перенесшее ЛУ-ТБ, находится под наблюдением на базе ПМСП в течение 2-х лет. Контрольное обследование проводится фтизиатром каждые 6 месяцев. Объем обследования включает: опрос, физикальное обследование, при наличии кашля – исследование мокроты на микроскопию и посев на культуру, обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, и дополнительные обследования по показаниям.

Для пациентов, завершивших лечение по коротким режимам лечения РУ ТБ. Необходимо исследование мокроты методом бактериоскопии и посева 1 раз в 3 месяца. Проведение рентген обследования – 1 раз в 6 месяцев в течение 12 месяцев после окончания лечения. Затем эти же исследования повторяются 1 раз в 6 месяцев в течении следующих 12 месяцев.

Если у пациента в течении первых 12 месяцев после окончания лечения возобновилось бактериовыделение и установлен активный туберкулёз, то успешный исход лечения меняется на исход «неэффективное лечение». При возобновлении бактериовыделения на 2 году наблюдения, исход не меняется, случай расценивается как «рецидив ТБ».

Для пациентов, отказавшихся от лечения

Пациенты, отказавшиеся от лечения, обследуются каждые 6 месяцев, данные о пациентах должны сохраняться в специальном регистре.

Для пациентов в процессе лечения

Если пациент остается **бактериовыделителем через 6 месяцев лечения**, или при наличии признаков стойкой нетрудоспособности, он представляется на МСЭК с целью получения инвалидности, *согласно Постановлению Правительства о медико-социальной экспертизе в КР*.

Для пациентов, прервавших лечение/отказ

Пациенты, отказавшиеся от лечения, обследуются каждые 3 месяца, данные о пациентах должны сохраняться в специальном регистре. При взятии пациентов на лечение, образец материала должен быть собран не ранее 30 дней до начала лечения.

ДОПУСК К РАБОТЕ И УЧЕБЕ

Все случаи допуска к работе рассматриваются на консилиуме с обязательным участием эпидемиолога.

Пациент может приступить к работе или учебе до окончания курса химиотерапии, при соблюдении соответствующих условий.

Для пациентов с ПЛУ-ТБ

- пациент получает эффективный курс лечения, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение и имеет 2 и более отрицательных посева на культуру.

Для пациентов с МЛУ-ТБ

- пациент получает эффективный курс лечения, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение и имеет 3 и более отрицательных посева на культуру, взятых с интервалом 30 дней. Для пациентов на КРЛ можно рассматривать допуск к работе через 6 месяцев лечения.

Для пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ

- пациент получает эффективный курс лечения, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение и имеет 4 и более отрицательных посева на культуру.

Если пациенту проведена операция на легком

- пациент получает эффективный курс лечения и имеет отрицательные посева на культуру в количестве соответственно формам лекарственной устойчивости, указанным выше.

ПРОФИЛАКТИКА ЛУ-ТБ

Лица, контактирующие с МЛУ-ТБ в пределах домохозяйств, являются группами риска инфицирования и заболевания туберкулезом. Дети в возрасте младше пяти лет подвержены более высокому риску заражения и быстрого развития заболевания ТБ. Дети в возрасте младше двух лет также подвержены повышенному риску развития тяжелых и диссеминированных форм ТБ с очень высокой вероятностью осложнений и смертельного исхода. Точно так же другие люди из домашних очагов ТБ инфекции имеют повышенный риск заражения ТБ по сравнению с населением в целом.

Расследование контактов является важной первоначальной мерой профилактики ТБ, МЛУ-ТБ. Это систематический процесс, направленный на выявление больных ТБ и людей, контактировавших с больным ТБ, МЛУ-ТБ. Данный процесс состоит из таких этапов, как выявление, клиническое обследование и/или тестирование, а также предоставление доступа к необходимой противотуберкулезной терапии - для людей с подтвержденным ТБ, или ПЛТ - для тех, у кого заболевание ТБ не было выявлено.

***Примечание:** детальное описание мер профилактики см. в Руководстве по диагностике и лечению ТБИ.*

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Работа консилиума врачей

Консилиум врачей является структурной единицей противотуберкулезных учреждений.

Роль центрального консилиума на уровне республики (НЦФ)

- Рассмотрение случаев ТБ пациентов, находящихся на лечении в НЦФ, в том числе случаев для подтверждения клинически установленного ТБ, назначение режима химиотерапии, контроль мониторинга лечения и определения исходов лечения согласно действующим в стране руководствам и протоколам по ТБ.

- Общая координация работы консилиумов страны. Осуществление мониторинга выполнения функций врачебного консилиума и поддержка в работе региональных консилиумов.
- Принятие окончательного решения в спорных диагностических и клинических случаях ведения пациентов.

Задачи областного консилиума

- Контроль своевременности и качества проведения лабораторных и клинических исследований.
- Контроль соответствия режима химиотерапии.
- Оценка / подтверждение исходов лечения.
- Ежеквартальный анализ индикаторов по диагностике ТБ, выявлению и обследованию контактных, и по результатам эффективности лечения.
- **Оценка каждого клинически-установленного случая ТБ.** Каждый пациент с отрицательными результатами лабораторных исследований должен быть представлен на консилиум для решения о регистрации клинически-установленного случая ТБ.

В процессе лечения, каждые 3 месяца все пациенты с ЛУ ТБ должны быть представлены на консилиум. В следующих случаях предоставляются чаще:

- реверсия мазка и/или культуры,
- ухудшение клинического состояния,
- возникновение серьезных нежелательных явлений,
- для выставления исхода лечения и любых других причинах, требующие решения консилиума.

Критерии госпитализации

Пациенты подлежат госпитализации в случаях, если относятся к нижеперечисленным категориям:

- Пациент с легочной формой ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты,
- Пациент с отрицательным мазком мокроты, но имеет тяжелое клиническое состояние, включая следующие признаки:
 - выраженные симптомы интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, истощение),
 - дыхательная недостаточность,
 - нарушение сердечной деятельности,
 - осложнения туберкулёзного процесса,
 - тяжёлые сопутствующие заболевания, осложняющие течение ТБ.
- В схеме лечения назначен имипенем/циластатин.
- Необходима корректировка схемы лечения.
- Возникли нежелательные явления средней степени тяжести или серьезные НЯ.

- Имеются показания для хирургического вмешательства или хирургических манипуляций.

Условия перевода на амбулаторное лечение

- два отрицательных результата микроскопии мазка с интервалом в 30 дней,
- в исключительных случаях, пациенты с положительным результатом микроскопии могут получать амбулаторное лечение при условии соблюдения мер ИК (отдельное, хорошо проветриваемое помещение, отсутствие детей в близком контакте),
- согласованная с семейным врачом/фтизиатром дата выписки,
- созданы условия для лечения возможных нежелательных явлений,
- наличие доступа к качественной контролируемой химиотерапии (не менее 6 раз в неделю на протяжении всего курса лечения) и удовлетворительное состояние пациента.

На амбулаторном этапе лечение проводится с соблюдением всех принципов «Управления случаем туберкулёза» (УСТБ).

Этот комплекс мероприятий по организации ведения каждого случая туберкулёза с учётом пациент-ориентированного подхода, включает социальное и психологическое сопровождение. Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) может проводиться в условиях ГСВ, ФАП, ПТК, на дому, под контролем медицинских работников или специально обученных общественных помощников. Этот способ более предпочтителен, по сравнению с лечением под контролем родственников или самостоятельным лечением (СЛ). Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии видеосвязи. ЛВН повышает автономию пациента (сокращение транспортных расходов пациента, гибкий график), удобен для пациента и медицинского работника, снижает вероятность стигматизации, сокращает число посещений в медицинское учреждение. Также снижает риск передачи ТБ инфекции в случаях бактериовыделения. Потенциально может обеспечить повышение приверженности пациента и улучшить эффективность лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Многие люди боятся туберкулеза, потому что недостаточно владеют информацией. Иметь информацию о болезни – это лучший способ справиться с ней.

Что такое туберкулез?

Туберкулез – это заболевание, которые вызывают бактерии. Бактерии – это маленькие невидимые организмы, которые находятся повсюду, в том числе внутри человеческого тела.

Бактерии, вызывающие туберкулез, называются микобактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*).

Туберкулез распространяется **по воздуху** в виде маленьких капелек (которые не видны невооруженным глазом). Эти капельки вылетают изо рта и носа больного человека, когда он говорит, кашляет или чихает. В некоторых из этих капелек могут быть микобактерии туберкулеза. Когда другой человек вдыхает этот воздух, некоторые капельки с микобактериями туберкулеза могут попасть в его организм и достичь легких.

Могут ли окружающие заразиться от тебя туберкулезом?

Только легочный туберкулез и изолированная форма туберкулеза горла может передаваться окружающим. После начала лечения туберкулеза, обычно это занимает 2-3 недели, больной перестает быть заразным для окружающих.

Для того чтобы найти всех людей, которые могут быть заражены, важно сообщить имена лиц, с которыми был тесный контакт. С этими людьми впоследствии свяжутся медицинские работники и предложат им обследоваться на туберкулез – не сообщая при этом, кто мог их заразить. Если у тебя есть дети или ты находился в тесном контакте с детьми до того, как у тебя обнаружили туберкулез, они будут какое-то время принимать противотуберкулезные препараты с профилактической целью. Это необходимо для того, чтобы впоследствии они не заболели туберкулезом.

Что такое «устойчивый туберкулез»?

Устойчивый туберкулез – это туберкулез, который вызывают такие туберкулезные бактерии, на которых не действуют обычные противотуберкулезные препараты. Так как эти бактерии научились противостоять обычным противотуберкулезным препаратам, они называются устойчивыми, а туберкулез, вызванный такими бактериями, называется лекарственно-устойчивым туберкулезом. ЛУ-ТБ распространяется так же, как и обычный туберкулез. Устойчивый туберкулез излечим, но для того, чтобы поправиться, чаще требуется больше времени, чем при обычном туберкулезе.

Вопросы пациентов о туберкулезе

Я не знаю никого с туберкулезом – почему я заболел?

Этот вопрос интересует многих пациентов. Возможно, вас заразил человек, который не знает, что он болен туберкулезом, или это могло случиться очень давно. Иногда приходят годы, прежде чем разовьется активное заболевание.

Я всегда вел здоровый образ жизни – почему я заболел туберкулезом?

Любой человек может заболеть туберкулезом, даже тот, который ведет здоровый образ жизни. Так как туберкулезные бактерии «путешествуют» по воздуху, любой человек подвержен риску заражения.

Можно ли заболеть, если пить из одной чашки?

Нет, туберкулез так не передается. Туберкулез передается, когда ты вдыхаешь туберкулезные бактерии с воздухом.

Что такое внелегочный туберкулез?

Туберкулез других частей тела, кроме легких, называется внелегочным туберкулезом. Туберкулез может поразить любую часть тела, например, почки, лимфатические узлы или мозг. Если у тебя туберкулез расположен не в легких, ты не можешь заразить других людей.

Почему мне нужно пить так много разных таблеток?

Тебе нужно принимать так много разных лекарственных препаратов, потому что они действуют в комплексе, и одни подкрепляют действия других лекарств для борьбы с бактериями. Если ты будешь принимать только один препарат, бактерии могут выжить, но если принимать несколько препаратов, не прерывая лечения, то бактерии погибают.

Почему я должен принимать лекарства именно по утрам? Почему я не могу сразу же позавтракать, после того, как выпью таблетки?

Некоторые препараты эффективнее всего действуют на голодный желудок, поэтому их можно принимать рано утром или через два часа после еды. Некоторые препараты можно принимать с пищей.

Почему мне нужно принимать лекарства так долго? Почему нельзя прекратить принимать препараты, если я чувствую себя лучше?

Даже если ты чувствуешь себя лучше, в твоём организме могут оставаться живые туберкулезные бактерии. Это можно представить себе так: бактерии будто бы уснули. Если ты перестанешь принимать лекарственные препараты, бактерии могут проснуться, и ты снова почувствуешь себя больным. Для того чтобы убедиться, что все бактерии погибли, необходимо принять полный курс лечения и регулярно делать медицинские тесты, назначенные медработником.

Могу ли я воспользоваться услугами целителя или использовать средства народной медицины?

Обычно, это не запрещается, если при этом ты будешь продолжать принимать противотуберкулезные препараты, которые тебе прописал врач. Но для безопасности

проконсультируйся с врачом, если ты планируешь принимать какие-то народные средства - некоторые из них **нельзя** принимать одновременно с противотуберкулезными препаратами.

Я взрослый человек. Зачем нужно наблюдать за тем, как я пью таблетки?

Наблюдают не за тобой, как за человеком, а за тем, правильно ли ты принимаешь лекарственные препараты, и не забываешь ли их пить. Из нашего опыта нам известно, что пациенты, начинающие чувствовать себя лучше, легко забывают принимать таблетки. Система наблюдения за приемом лекарств необходима для того, чтобы помочь тебе излечиться от туберкулеза. Возможно организовать видеонаблюдение с использованием мобильной связи по Ватсап, Вайбер, Zoom или другие приложения, поддерживающие видео контакт.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, Dec 2022 update
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, Dec 2022 update
3. Оперативное сообщение: ключевые изменения в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью, май 2022
4. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (2021) <https://www.euro.who.int/tuberculosis/publications>.
5. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update
7. 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>.
8. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CCBY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions 17-19 November 2020
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019, <http://apps.who.int/iris>.
11. WHO TB country profile Kyrgyzstan: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/> Last accessed 22.04.2017.
12. Treatment guidelines for multidrug – and rifampicin - resistant tuberculosis, WHO. 2018 update
13. Определения и система отчетности по туберкулезу, WHO. 2013
14. Companion handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO. 2014
15. Guidelines for Clinical and Operation Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD. 2013
16. Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis, 2017. WHO
17. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью, применяя современные быстрые молекулярные методы, ВОЗ. 2017
18. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018
19. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017.
20. 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.
21. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17].
22. 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.
23. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach - Second edition, 2016
24. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB, WHO, 2014

Приложение А1.

Состав рабочей группы по пересмотру Клинического руководства

Кадыров А.С.	Директор Национального центра фтизиатрии, д.м.н., профессор
Калмамбетова Г.И.	Зам. директора Национального центра фтизиатрии по стратегическому управлению и международному сотрудничеству, к.м.н., заслуженный врач КР
Губанкова И.А.	Координатор по ЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии
Жданова Е. В.	Заведующая отделением МЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии, заслуженный врач КР
Абдылаева Г.М.	Главный врач Национального центра фтизиатрии
Кызалакова Ж.Ж.	Заместитель директора Чуйского ОЦБТ, координатор по ЛУ-ТБ
Баялиева Т. К.	Главный врач ГПТБ г. Бишкек
Тешебаева А.К.	Заведующая детским отделением Национального Центра Фтизиатрии
Осмонбеков М.Д.	Клинический фармаколог Национального центра фтизиатрии
Джумалиев Э.	Специалист проекта USAID Вылечить ТБ
Алимова М.	Специалист проекта USAID Вылечить ТБ
Сулайманова М.	Специалист проекта USAID Вылечить ТБ

Рецензенты:

1. Душимбекова К.А., доцент кафедры физиопульмонологии КГМИПпК им. С.Б.Даниярова, к.м.н.
2. Идрисова М., советник по клиническим вопросам ТБ, USAID/STAR.

Экспертная оценка:

Матоморова А.А. – зав. отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Абдрахманова Э.Д. - врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Редакционная группа:

Губанкова И.А.	Координатор по ЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии
Жданова Е. В.	Заведующая отделением МЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии, заслуженный врач КР

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клиническое руководство по диагностике и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза принято Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР № 816 от 7 июля 2023 года.

Клиническая проблема:

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Название документа:

Клиническое руководство по диагностике и лечению лекарственно устойчивого туберкулеза.

Целевые группы:

Данное клиническое руководство разработано для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением и лечением лекарственно-устойчивого туберкулеза на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с лекарственно-устойчивым туберкулезом, менеджеров здравоохранения.

Цель клинического руководства

Совершенствование знаний и навыков ведения больных ЛУ-ТБ на всех уровнях системы здравоохранения

Дата создания

Создано в 2023 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

Декларация конфликта интересов

Никто из членов авторского коллектива не заявил о наличии коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими лекарственные препараты. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

Методологом была проведена оценка методологического качества клинического руководства по логическому изложению, отражению наилучшей клинической практики в рекомендациях и применимости в клинической практике на местах.

Стратегия поиска информации

В связи с эпидемией ЛУ ТБ и актуальностью проблемы на сегодняшний день в мире разработано и обновлено большое количество разнообразных клинических руководств, посвященных диагностике, лечению и ведению ЛУ ТБ.

Рабочей группой было принято решение о разработке клинического руководства по менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ, соблюдая международные стандарты разработки клинических руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики.

Описание процесса поиска и оценки существующих Клинических руководств по менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ

Поиск клинических руководств по менеджменту ЛУ ТБ осуществлялся в международных доступных электронных базах данных в сети Интернет (MedlinePubmed<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; Embase, в базе данных The Cochrane Library, Embase, в базе данных The Cochrane Library).

Найденные электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям	Интернет-адрес
---	-----------------------

Страна и название ресурса

Международная ассоциация

Всемирная организация здравоохранения www.who.int
(World Health Organization, WHO)

Ahmad N., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018; 392:821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis www.who.int treatment, 2020.

- WHO operational handbook on tuberculosis. www.who.int
Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020.
- The Lancet Respiratory Medicine Commission: Lancet Respir Med 2019; 7: 820– 26.
2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis.
- Van Deun, A., et al., Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010. **182**(5): p. 684-692.
- Trebucq A., et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. [J Clin Med. 2020 Jan; 9\(1\): 55. doi: 10.3390/jcm9010055](https://doi.org/10.3390/jcm9010055)
- Kuaban, C., et al., High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2015. 19(5): p. 517-524.
- Piubello A, H.S., 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis. , 2014. 18(10): p. 1188–94
- FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. August 14, 2019 <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fdaapproves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs>
- Aung, K.J.M., et al., Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(10): p. 1180-1187.
- Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis, https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/

Классы рекомендаций и уровни доказательности

Классификация рекомендаций:

Классы рекомендаций	Определения	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс II a	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс II b	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Уровни доказательности

Уровень доказательности	Определения
Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных не рандомизированных исследований
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Приложение Б. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена *gyrA* и *gyrB* тестом GenoType MTBDRsl¹²

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

⁸ Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018

Приложение В. 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	1600 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 - 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю					
Деламанид	100 мг - 2 раза в день (общая ежедневная доза = 200 мг)					
Клофазимин	100 мг - ежедневно					
Линезолид	600 мг - 1 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 - 2 раза в день					
Меропенем	1000 мг - 3 раза в день (альтернативная доза по 2000 мг - 2 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 Г. КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ/ШЛУ-ТБ (заполняется лечащим врачом в карте ТБ 01 У)

Фамилия и имя пациента _____ Дата начала лечения ____ / ____ / ____

	Обязательные исследования	Норма	До леч-я	Месяц лечения											
				0 мес	1	2	3	4	5	6	...мес	...мес	...мес	...мес	...мес
	Дата		дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг
1.	Вес														
2.	Гемоглобин (г/л)														
3.	Эритроциты (10 ¹²)														
4.	Лейкоциты (10 ⁹)														
5.	Тромбоциты (10 ⁹)														
6.	СОЭ мм/час														
7.	АЛТ (ммоль/л)														
8.	АСТ (ммоль/л)														
9.	Глюкоза (ммоль/л)														
10.	Креатинин (мкмоль/л)														
11.	К (ммоль/л)														
12.	Тест на остроту зрения*	П-1,0													
		Л-1,0													
13.	Тест Ишихара** (в пластинах)	12 -14													
14.	Ощущение вибрации Камертона*** (в секундах)	>10 сек													

* N- 1,0 D; 1 – слабая ст. до +2 D; 2 – средняя ст. +2 до +5 D; 3 – высокая ст. свыше +5D; 4– слепота

** N– норма: восприятие цвета 12 из 14 цветowych пластин, если менее 12, указать количество пластин и направить к офтальмологу

*** N- норма (ощущается >10 сек); 1- легкая ст. (ощущается 6–10 сек); 2 – умеренная ст. (ощущается <5 сек); 3 – сильное снижение (не ощущается)

Данные ЭКГ

15.	ЭКГ/ QТс Дата _____ Результат	Норма <430 (м) <450 (ж)	До леч-я	Месяц лечения											
				дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг

Исследования по показаниям

		Норма	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг
16.	Тиреотропный гормон (ТТГ)														
17.	Тест на беременность	Отр													
18.	Амилаза														
19.	Липаза														
20.	Альбумин (г/л)														
21.	Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)****														
22.	Др.														
23.															
24.															

**** Рассчитать при повышенном креатинине в сыворотке крови

Примечание: частота и показания для проведения исследований по вышеперечисленным пунктам №№:

№ 1.	Ежемесячно	№ 12-14	При лечении Lzd и E – ежемесячно
№ 2.	Ежемесячно до 6 мес. лечения; после 6 мес - минимум 1 раз в квартал	№ 15.	Ежемесячно
№ 3, 4.	См. п.2	№ 16.	При лечении Pto и Pas – 1 раз в три месяца; при лечении одним из них (Pto или PAS) – 1 раз в 6 мес
№ 5.	При лечении Lzd и при ВИЧ позитивном статусе: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2.	№ 17.	У женщин детородного возраста до начала лечения
№ 6.	См. п.2	№ 18.	По показаниям
№ 7, 8.	При вирусном гепатите: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2.	№ 19.	По показаниям
№ 9.	До начала лечения, далее по показаниям	№ 20-22.	По показаниям
№ 10, 11	Ежемесячно		

