



**USAID**  
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ**

---

# **Клиническое руководство по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза**

**1-е издание**

**Бишкек-2022**

Клиническое руководство по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза было разработано с учетом новых рекомендаций ВОЗ и издано при технической и финансовой поддержке проекта USAID «Вылечить туберкулез», реализуемого JSI Research & Training Institute, Inc. (JSI), который оказывает техническую помощь Национальному центру фтизиатрии.

Содержание данного руководства является ответственностью авторов и не обязательно отражает точку зрения USAID или Правительства США.

**Клиническое руководство по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза** принято Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждено Приказом МЗ КР №335 от 16.03.2022г.

**Название документа:**

Клиническое руководство по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни оказания медицинской помощи

**Целевые группы:**

Настоящее Клиническое руководство предназначен для врачей, занимающихся лечением туберкулеза на всех уровнях организаций здравоохранения, работающих в организациях здравоохранения и может служить полезным справочным материалом для своевременного выявления и правильного ведения нежелательных явлений при лечении туберкулеза.

**Цель разработки Клинического руководства по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза:**

Совершенствование и стандартизация подходов ведения нежелательных явлений на всех уровнях системы здравоохранения по рекомендациям ВОЗ.

**Дата создания:**

Создано в 2022 году

**Проведение следующего обновления планируется по мере появления новой опубликованной информации в соответствующих изданиях или изменений в политике МЗ.**

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызстан, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, №90а, Национальный центр фтизиатрии, [tbkgprogram@gmail.com](mailto:tbkgprogram@gmail.com)

**Состав рабочей группы по разработке Практического руководства по ведению нежелательных явлений по туберкулезу:**

Токтогонова А.А.	Заместитель директора по науке, Национальный центр фтизиатрии, д.м.н.
Сакмаматов К.М.	Главный врач, Национальный центр фтизиатрии
Кадыров А.С.	Руководитель хирургических подразделений, д.м.н., профессор, Национальный центр фтизиатрии
Жданова Е.В.	Заведующая отделением МЛУ-ТБ, Национальный центр фтизиатрии
Чоробаева А.С.	Заведующая КБЛ, Национальный центр фтизиатрии
Губанкова И.А.	Координатор по ЛУ-ТБ, Национальный центр фтизиатрии
Тункатарова Ж.К.	Координатор по лекарственному обеспечению, Национальный центр фтизиатрии
Сагындыкова С.О.	Координатор по лекарственному обеспечению, Национальный центр фтизиатрии
Осмонбеков М.Д.	Клинический фармаколог, Национальный центр фтизиатрии
Сулайманова М.И.	Специалист по лекарственному менеджменту проекта «Вылечить ТБ», к.м.н.
Момунова А.Ж.	Фармаколог проекта ГФ/ПРООН

### **Рецензенты:**

1. Арчил Салакая – Директор, Программа PQM Plus, USP, д.м.н., г. Роквиль, ОМ, США
2. Нино Ломтадзе – д.м.н., глава департамента стратегического развития, Национального центра по туберкулезу и легочных заболеваний, координатор противотуберкулезной программы Глобального фонда в Грузии. Клинический консультант UNOPS/Stop TB, GLC, WHO.
3. Мария Идрисова – Советник по МЛУ-ТБ USAID/STAR
4. Уланкул Тилекеева – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К.Ахунбаева

### **Экспертная оценка:**

1. Джакубекова А.А. – главный специалист МЗ КР по лекарственной политике УМПиОЗ, к.м.н., доцент
2. Жумагулова Ж.О. – заведующая сектором фармаконадзора ДЛСиМИ при МЗ КР, к.м.н.
3. Матоморова А.А. – врач-эксперт отдела доказательной медицины и оценки медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР.

### **Декларация конфликта интересов**

Перед началом работы по созданию данного Практического руководства все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме об отсутствии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики, лечения и профилактики туберкулёза.

## Оглавление

<b>Сокращения</b> .....	<b>6</b>
<b>Определения</b> .....	<b>7</b>
<b>Поиск информации</b> .....	<b>8</b>
<b>Раздел I: Введение</b> .....	<b>11</b>
<b>Раздел II: Своевременное выявление нежелательных явлений</b> .....	<b>14</b>
Лабораторно-инструментальные исследования .....	14
Клинические инструменты выявления нежелательных явлений .....	15
Скрининг на периферическую нейропатию .....	15
Скрининг остроты зрения по таблице Сивцева .....	16
Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара) .....	18
Расчет QTcF интервала .....	19
Виды расчетов скорости клубочковой фильтрации (СКФ) .....	23
Скрининг депрессии .....	25
Субъективная аудиометрия .....	26
Скрининг боли .....	27
<b>Раздел III: Оценка степени тяжести нежелательных явлений</b> .....	<b>29</b>
<b>Раздел IV: Клиническое ведение нежелательных явлений/реакций</b> .....	<b>31</b>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсические явления) .....	31
Лекарственная аллергия .....	33
Нарушения опорно-двигательного аппарата (боли в суставах и мышцах) .....	35
Периферическая нейропатия .....	37
Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения) .....	39
Удлинение QT-интервала .....	41
Поражение зрительного нерва (неврит зрительного нерва) .....	43
Повышение уровня печеночных ферментов (гепатотоксичность, лекарственное поражение печени) .....	45
Гипокалиемия и гипомагниемия .....	47
Гипотиреоз .....	51
Снижение слуха (лекарственная ототоксичность) .....	53
<b>Раздел V: Определение причинно-следственной связи</b> .....	<b>60</b>
<b>Раздел VI: Алгоритм ведения НЯ</b> .....	<b>61</b>
<b>Раздел VII: Приложения</b> .....	<b>67</b>
<i>Приложение 1.</i> Шкала оценки степени тяжести .....	68
<i>Приложение 2.</i> Карта регистрации нежелательных явлений на прием противотуберкулезных препаратов на уровне ПМСП .....	114
<i>Приложение 3.</i> Перечень лекарственных средств, необходимых для купирования нежелательных явлений у ТБ пациентов .....	119
<i>Приложение 4.</i> Оценочный лист (чек-лист) по активному мониторингу безопасности противотуберкулезных препаратов (аМБП) для больных с ТБ .....	121

## Сокращения

АРТ	Антиретровирусная терапия
АЛТ, АСТ	Аланинаминотрансфераза, Аспартатаминотрансфераза
Am	Амикацин
Amx/Clv	Амоксициллин/Клавулановая кислота
Bdq	Бедаквилин
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВГН	Верхняя граница нормы
ГСВ	Группа семейных врачей
Dlm	Деламанид
ЕАЭС	Евразийский экономический союз
Н	Изониазид
Imp/Clis	Имипенем-циластатин
К	Калий
Ca	Кальций
Cfz	Клофазимин
ЛПП	Лекарственное поражение печени
Lfx	Левифлоксацин
Lzd	Линезолид
Mg	Магний
Mfx	Моксифлоксацин
Mrp	Меропенем
НЯ	Нежелательные явления
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ОБ	Общий билирубин
ОПЭ	Острая печеночная энцефалопатия
ПВ	Протромбиновое время
Pa	Претоманид
PAS	Пара-аминосалициловая кислота
Z	Пиразинамид
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
R	Рифампицин
Rpt	Рифапентин
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ТБ	Туберкулез
ТТГ	Тиреотропный гормон
ЩФ	Щелочная фосфатаза
Cs	Циклосерин
ЭКГ	Электрокардиограмма
Е	Этамбутол
Eto / Pto	Этионамид / Протионамид
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
NCI	National Cancer Institute
СТСАЕ	Common terminology criteria for adverse events

## Определения

Активный мониторинг и управление безопасностью ПТП (аМБП)	Активное, систематическое клиническое и лабораторное наблюдение пациентов с ТБ в процессе лечения.
Нежелательные реакции	Любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения, диагностики и предполагающее наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата.
Нежелательные явления	Любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что эти неблагоприятные проявления только совпадают по времени с приемом препарата.
Серьезное нежелательное явление	Это явление, которое приводит 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, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.
Нежелательный эффект	Любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического эффекта), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения — фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.
Нежелательное явление, ведущее к отмене лечения или корректировке дозировки лекарства	Это явление, из-за которого лечащий врач останавливает, временно прерывает прием или изменяет дозировку одного или нескольких препаратов, независимо от серьезности, опасности или причинно-следственной связи явления с противотуберкулезным лечением.
Причинно-следственная связь	Определение вероятности того, что принимаемый лекарственный препарат явился причиной развития выявленной нежелательной реакции или явления
Фармаконадзор	Вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.
Сигнал	Сигнал определяется как информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием ЛС и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ.

## Поиск информации

Поиск клинических руководств по нежелательным явлениям/реакциям осуществлялся в международных доступных электронных базах данных в сети Интернет.

**Таблица 1. Наименование интернет ресурсов**

Название ресурса	Интернет-адрес
Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO), Patient safety	<a href="https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety">https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety</a>
Guidelines International Network (G-I-N)	<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>
UpToDate	<a href="https://www.pharmaguideline.com/2022/01/introduction-to-databases-mysql-ms-access-pharmacy-drug-database.html#:~:text=Дatabases%20of%20medications%20and%20drugs,most%20commonly%20used)%20drug%20databases">https://www.pharmaguideline.com/2022/01/introduction-to-databases-mysql-ms-access-pharmacy-drug-database.html#:~:text=Дatabases%20of%20medications%20and%20drugs,most%20commonly%20used)%20drug%20databases</a>
The Global Drug Database	
BMJ Best Practice	<a href="https://www.jmir.org/search?term=adverse%20event%20of%20TB%20drugs&amp;type=text">https://www.jmir.org/search?term=adverse%20event%20of%20TB%20drugs&amp;type=text</a>
Guidelines	<a href="http://www.guidelines.co.uk">www.guidelines.co.uk</a>
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng5">https://www.nice.org.uk/guidance/ng5</a>
SIGN	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-pain/">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-pain/</a>
Европейское респираторное общество (много ссылок на различные руководства разных стран)	<a href="http://Management%20of%20MDR%20tuberculosis%20-%20ERS%20-%20European%20Respiratory%20Society%20(ersnet.org)">Management of MDR tuberculosis - ERS - European Respiratory Society (ersnet.org)</a>
National Guideline Clearinghouse	<a href="https://search.ahrq.gov/search?q=adverse+events+of+TB+drugs">https://search.ahrq.gov/search?q=adverse+events+of+TB+drugs</a>
Guideline and Disease (GLAD)	<a href="https://www.worldallergy.org/disease-focus/anaphylaxis">https://www.worldallergy.org/disease-focus/anaphylaxis</a>
NCBI (National Center for Biotechnology Information)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=adverse+drug+events+of+TB+drugs">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=adverse+drug+events+of+TB+drugs</a>
Google Scholar	<a href="https://scholar.google.com/scholar?hl=en&amp;as_sdt=0%2C5&amp;q=adverse+events+of+TB+drugs&amp;btnG=">https://scholar.google.com/scholar?hl=en&amp;as_sdt=0%2C5&amp;q=adverse+events+of+TB+drugs&amp;btnG=</a>
Medscape	<a href="https://search.medscape.com/search/?q=adverse%20events%20of%20TB%20drugs">https://search.medscape.com/search/?q=adverse%20events%20of%20TB%20drugs</a>
PubMed	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=adverse+events+of+TB+drugs&amp;filter=pubt.guideline&amp;filter=pubt.practiceguideline&amp;filter=datesearch.y_5">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=adverse+events+of+TB+drugs&amp;filter=pubt.guideline&amp;filter=pubt.practiceguideline&amp;filter=datesearch.y_5</a>
Виртуальный медицинский консилиум (WHO)	<a href="https://eurotb.net/VMCWebinarsArchive">https://eurotb.net/VMCWebinarsArchive</a>
Cochrane	<a href="https://www.cochranelibrary.com/search">https://www.cochranelibrary.com/search</a>
Canada.ca	<a href="https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/drugs-devices/guidance.html">https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/drugs-devices/guidance.html</a>



## Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств

В результате проведённого поиска было найдено 36 основных источников, которые содержали соответствующую информацию, из них 8 клинических руководств были приняты за основу при разработке данного руководства (см. табл. «Характеристика отобранных источников для рекомендаций»).

Все публикации, перечисленные в списке использованной литературы, были проанализированы и в тексте документа имеется ссылка на источники.

**Таблица 2. Характеристика отобранных источников для рекомендаций**

№	Название руководства	Качество	Новизна	Применимость	Варианты действий
1	Практическое пособие по фармаконадзору за противотуберкулезными препаратами, ВОЗ, 2012г. [13].	+	+	+	Рекомендации по фармаконадзору за противотуберкулезными препаратами
2	Клиническое руководство по ведению СНЯ в МКРЛ и оценка степени тяжести СНЯ, 2020г. [8].	+	+	+	Рекомендации по ведению СНЯ в МКРЛ при лечении ТБ
3	Medicines optimizations: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes, NICE guideline Published: 4 March 2015 [25].	+	+	+	Рекомендации по безопасному и эффективному использованию ЛС
4	Management of Chronic Pain in Children and Young People a National Clinical Guideline, March 2018, Published by The Scottish Government [26].	+	+	+	Рекомендации по ведению и лечению хронических болей у детей и молодых людей
5	Mandatory reporting of serious adverse drug reactions and medical device incidents by hospitals, Guidance document, Canada, 2019 [24].	+	+	+	Рекомендации по ведению учета при СНЯ в стационарных условиях
6	International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease, 2019 [21].	+	+	+	Рекомендации по ведению нейропатии при диабете
7	Active TB Drug-Safety Monitoring and Management (aDSM), Manual for tuberculosis medicines and regimens, National TB Programme Department of Public Health Ministry of Health and Sports the Republic of the Union of Myanmar, 2017 [19].	+	+	+	Рекомендации по аМБП при лечении ТБ
8	World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020 [35].	+	+	+	Рекомендации по ведению анафилактических реакций

## Раздел I: Введение

Одна из основных причин изменения режимов лечения и отрыва в лечении туберкулеза – это плохая переносимость препаратов, вследствие развития нежелательных явлений (НЯ) на противотуберкулезные препараты (ПТП).

НЯ часто имеют системный характер, ухудшают качество жизни, при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении способны привести к инвалидизации и смерти [6]. Неблагоприятное влияние НЯ на прогноз связано как с прямой угрозой здоровью и жизни пациента, так и с повышенным риском неудачи лечения туберкулеза. Кроме того, развитие НЯ влечет за собой экономические последствия для системы здравоохранения: удлинение сроков пребывания пациента в стационаре, необходимость индивидуализации режимов лечения с включением дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования НЯ [5, 9].

Лечение ТБ подразумевает применение нескольких ПТП одновременно, а сроки лечения могут составлять от нескольких месяцев до 2 лет и более. Это повышает вероятность появления НЯ, причем некоторые из них могут быть тяжелыми. А также, следует учесть, что у пациента кроме ТБ возможно имеется сопутствующая патология (заболевания сердца, печени, почек, нервной системы и др.), в итоге пациент получает дополнительную лекарственную нагрузку. Следовательно, ожидаемая частота НЯ при лечении туберкулеза не может быть низкой. По результатам публикаций разных авторов частота НЯ среди больных ТБ широко варьирует, составляя 8,3–54,7% в зарубежных исследованиях, 16,7% – 67,8% в публикациях российских авторов [4, 6, 11, 15, 16, 17, 20, 29].

Основополагающие принципы фармаконадзора в равной мере касаются ТБ, как и любого другого заболевания, требующего лекарственного лечения. Необходимо своевременно распознавать явления, связанные с назначением лекарственного лечения, в частности новейших лекарственных средств или новых комбинаций лекарств. В связи с этим, появилось новое понятие «активный мониторинг и управление безопасностью противотуберкулезных препаратов» (сокращенно «аМБП») - активное, систематическое клиническое и лабораторное наблюдение пациентов в процессе лечения [1, 8, 19, 12]:

**1. Клинический мониторинг:** в ходе лечения пациенты, должны регулярно проходить клинические, лабораторные и инструментальные исследования с целью выявления токсичности лекарственных препаратов и нежелательных явлений.

**2. Клиническое ведение:** все выявленные НЯ должны быть своевременно устранены (купированы) с целью обеспечения оптимального лечения пациентов.

**3. Сбор данных и отчетность:** необходимо проводить систематический сбор данных НЯ согласно утвержденным учетно-отчетным формам и заполнить форму извещения (Желтую карту) о выявленных нежелательных реакциях. Согласно Постановления Правительства КР от 6 декабря 2018 года №564 «Об утверждении Порядка организации системы фармаконадзора» информация о выявленных медицинскими работниками о нежелательных реакциях представляется в уполномоченный орган следующими способами:

- **Заполнить форму извещения on-line** (если Вы медицинский специалист или Держатель регистрационного удостоверения ЛС)
- Позвонить на телефон горячей линии фармаконадзора 0800 800 26 26. Звонок бесплатный
- **Заполнить вручную извещение и выслать** на почту [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)
- Пациенты могут сообщить о нежелательной реакции заполнив форму, всплывающую в правом нижнем углу.

Таблица 3. Краткая характеристика ПТП

Наименование препаратов	Группа/класс препаратов	Период полувыведения	Нежелательные реакции/явления
Бедаквилин	Диарилхинолины	5,5 месяцев	Головная боль, головокружение, удлинение интервала QTcF, повышение уровня печеночных ферментов, боль в суставах и мышцах.
Линезолид	Оксазолидиноны	5-7 часов	Периферическая нейропатия (необратимая), неврит глазного нерва (слепота), мигрень, диарея, головная боль, повышение уровня печеночных ферментов, инсомния, изменение вкуса, изменение окраски эмали зубов и языка, аллергические реакции.
Левифлоксацин Моксифлоксацин	Фторхинолоны	6-12 часов	Желудочно-кишечные расстройства, кожные аллергические реакции, повышение печеночных ферментов.
Имипенем Меропенем	Карбапенемы	1-2 часа	Меропенем назначается при грамотрицательном бактериальном менингите; возможно развитие ложноположительной реакции Кумбса. При одновременном применении комбинации имипенема с циластатином и ганцикловира возможно развитие судорог.
Амоксициллин/ Клавулановая кислота	Бета-лактамы	1 час	Желудочно-кишечные расстройства, кожные аллергические реакции, черный "волосатый" язык, потемнение зубной эмали, обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения, обратимый агранулоцитоз и гемолитическая анемия, удлинение протромбинового времени и времени кровотечения, зоинофилия, тромбоцитоз, анемия, головная боль, судороги, умеренное повышение активности АСТ и АЛТ, гепатит, кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная эксудативная эритема, ангионевротический отек, анафилактические реакции.
Деламанид	Нитроимидазолы	30-38 часов	Желудочно-кишечные расстройства, кожные аллергические реакции, черный «волосатый» язык, потемнение зубной эмали, обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения, обратимый агранулоцитоз и гемолитическая анемия, удлинение протромбинового времени и времени кровотечения, зоинофилия, тромбоцитоз, анемия, головная боль, судороги, умеренное повышение активности АСТ и АЛТ, гепатит, кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная эксудативная эритема, ангионевротический отек, анафилактические реакции.
Деламанид	Нитроимидазолы	30-38 часов	Гипоальбуминемия, удлинение интервала QTcF, гипокалемия, желудочно-кишечные расстройства.

Претоманид	Нитроимидазолы	16,9 – 17,4 часов	Нарушение функций нервной системы (периферическая нейропатия), акнеиформный дерматит, анемия, тошнота, рвота, головная боль, повышенный уровень печеночных ферментов (трансаминазы и гамма-глутамилтрансферазы), нарушение пищеварения (диспепсия), сыпь, зуд, повышенный уровень ферментов поджелудочной железы (гиперамилаземия), снижение аппетита, нарушение зрения, сниженный сахар в крови (гипогликемия), боли в животе, мышечно-скелетная боль, и диарея.
Клофазимин	Риминофеназины	4-10 дней	Удлинение интервала QTcF, изменение цвета кожи (оранжево-коричневый, бронзовый), а также окрашивание волос, конъюнктивы (наружной оболочке глаз), слез, пота, мокроты, мочи, кала, сухость кожи (ихтиоз), чешуйчатое утолщение обширных участков кожи, зуд, фотосенсибилизация (повышение чувствительности кожи к солнечному свету), акнеподобные (угреподобные) высыпания, неспецифические высыпания на коже, желудочно-кишечные расстройства.
Циклосерин	Аналоги D-аланина	8-12 часов	Неврологические и психические нарушения, судороги (повышенный риск при употреблении алкоголя), раздражительность, головные боли, аллергические реакции кожи (по степени тяжести варьируются от простой сыпи до синдрома Стивенса-Джонсона), нарушение зрения (редко); периферическая нейропатия.
Амикацин Стрептомицин	Аминогликозиды	2-4 часа	Ототоксичность, нефротоксичность, головокружение, нефротоксичность (гипостенурия, протеинурия, повышение уровня креатинина и мочевого кислоты в крови), тубулярный некроз. Проявление: значительное увеличение или снижение частоты мочеиспускания, повышенное чувство жажды, потеря аппетита, тошнота, рвота. Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, судорожные сокращения мышц, угнетение нейромышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания), сонливость, подергивание мышц, парестезия, эпилептические припадки, вестибулярные и лабиринтные нарушения (неустойчивость походки, нескординированность).

Изониазид	Гидразиды	5-6 часов	Повышение уровня печеночных ферментов, периферическая нейропатия, сыпь, температура, боли в суставах; нарушение сна, желудочно-кишечные расстройства, психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория, синдром волчанки (нарушение деятельности костного мозга или боли в суставах), нарушения со стороны системы крови, неврит зрительного нерва, диплопия, гипергликемия, агранулоцитоз, гипокальциемия.
Рифампицин	Рифамицины	3-5 часов	Изменение цвета биологических жидкостей, кожные аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, эксфолиативный дерматит, синдром Лайелла, зуд), гриппоподобные симптомы (лекарственная лихорадка), желудочно-кишечные расстройства, повышение уровня печеночных ферментов, почечная недостаточность, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия, затуманенность зрения, конъюнктивит.
Рифалентин		14-17 часов	
Пиразинамид	Пиразины	10-24 часов	Артралгии (в отличие от подагры поражаются как крупные, так и мелкие суставы), боль и отечность в суставах (связана с гиперурикемией, обычно слабая и проходит самостоятельно), повышение уровня печеночных ферментов, кожные аллергические реакции (дерматиты), желудочно-кишечные расстройства, тромбозы, светочувствительность (фотосенсибилизация) с темно-коричневой пигментацией открытых частей тела, интерстициальный нефрит, дисурия.
Этамбутол	Этилендиаминны	3-4 часов	Нарушение зрения (ухудшение остроты зрения и цветоощущения (в основном зеленого и красного цвета), желудочно-кишечные расстройства, сыпь, оптическая нейропатия, повышение уровня печеночных ферментов (очень редко), низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов, подавление деятельности костного мозга, апластическая анемия, гиперурекимия (очень редко).

## Раздел II: Своевременное выявление нежелательных явлений

В ходе лечения пациенты должны регулярно проходить клинические, лабораторные и инструментальные исследования с целью выявления токсичности лекарственных препаратов и нежелательных явлений [2, 3, 7, 10, 22, 23, 26].

### 1. Лабораторно-инструментальные исследования

Таблица 4. Мониторинг выявления нежелательных явлений в процессе лечения ТБ

Клиническое обследование	
Измерение массы тела	Ежемесячно
Скрининг на периферическую нейропатию	Ежемесячно
Скрининг на остроту зрения (таблица Сивцева Д.А.)	Ежемесячно
Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара)	Ежемесячно
Скрининг депрессии	Ежемесячно
Скрининг боли	Ежемесячно
Расчет интервала QTcF	По показаниям на фоне получения препаратов влияющих на QTcF интервал
Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)	По показаниям
Лабораторно-инструментальные исследования	
Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и мочи	Ежемесячно
Биохимические тесты, характеризующие функцию почек: мочевины, креатинин, клиренс креатинина, мочевая кислота, калий, магний, кальций	Ежемесячно При нарушении функции почек еженедельно и по показаниям
Биохимические тесты, характеризующие функцию печени: общий билирубин и его фракции, АЛТ/АСТ	Ежемесячно
а-амилаза крови и общий анализ мочи	При подозрении на патологию поджелудочной железы
Липаза	По назначению. Показано при появлении боли в животе, чтобы исключить панкреатит у пациентов, получающий линезолид, бедаквелин
Молочная кислота	По назначению. Показано для устранения лактоацидоза у пациентов, получающих линезолид или АРТ
Тест на беременность (для женщин)	У женщин детородного возраста проводится в начале лечения, затем - по показаниям
Аудиометрия	В начале лечения и затем ежемесячно при получении инъекционных аминогликозидов
ЭКГ	В 1-й мес. лечения еженедельно, далее ежемесячно на фоне получения препаратов, влияющих на QTcF интервал
ПЦР на COVID-19	До начала лечения, затем – только по клиническим показаниям



Сывороточный альбумин	Каждые два месяца для пациентов, принимающих деламавид
Глюкоза сыворотки крови / HbA1c	Если повышены, повторять каждые 3 месяца
Anti-HBs вируса гепатита (антитела к HBs-антигену вируса гепатита В)	В начале лечения
Антитела к вирусу гепатита С	В начале лечения, каждые 3 месяца
Исследование на ВИЧ	для ВИЧ(+) повторять каждые 6 месяцев
CD4	для ВИЧ(+) повторять каждые 6 месяцев
Вирусная нагрузка ВИЧ	для ВИЧ(+) повторять каждые 6 месяцев

## 2) Клинические инструменты выявления нежелательных явлений

### 1) Скрининг на периферическую нейропатию

#### Этап 1. Оценка субъективных симптомов

Попросите пациента оценить тяжесть каждого симптома по шкале от 01 (легкий) до 10 (крайне тяжелый) для правой и левой стопы и ноги. Укажите оценку каждого симптома в столбцах, помеченных «П/Р» (правая нижняя конечность) и «Л/Л» (левая нижняя конечность).

В норме	Легкий ----- Тяжелый									
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Симптомы									П	Л
а. Острая или тупая боль или жжение в стопах, ногах										
б. Покалывание в стопах, ногах										
с. Онемение (утрата чувствительности) в стопах, ногах										

Для определения индекса субъективной тяжести сенсорной нейропатии использовать самую высокую из полученных оценок симптомов.

Индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии	Степень тяжести
0	0
1 – 3	1
4 – 6	2
7 – 10	3

## Этап 2. Оценка восприятия вибрации

Сведите концы камертона на 128 Гц так, чтобы их стороны едва соприкасались. Поместите вибрирующий камертон на костный выступ на руке или запястье пациента, чтобы убедиться, что пациент узнает вибрацию или «гул» камертона. Снова сведите концы камертона так, чтобы их стороны едва соприкасались. Немедленно после этого осторожно, но плотно прижмите камертон к верхней части дистального межфалангового сустава одного большого пальца ноги и начните отсчет секунд. Попросите испытуемого сказать вам, когда вибрация прекратится. Повторите для большого пальца другой ноги. На следующей таблице показано, в какой точке следует коснуться камертоном

Восприятие вибрации	Результат	Баллы
Ощущается > 10 с	В норме	0
Ощущается 6–10 с	Легкое снижение	1
Ощущается < 5 с	Умеренное снижение	2
Не ощущается	Сильное снижение	3

## Этап 3. Оценка глубоких сухожильных рефлексов

Когда пациент находится в сидячем положении, исследователь одной рукой надавливает на подушечку стопы, производя тыльное сгибание стопы до 90°. Затем неврологическим молоточком исследователь ударяет по ахиллову сухожилию. Сухожильный рефлекс ощущается рукой как сгибание стопы в направлении подошвы, возникающее с небольшой задержкой после удара по ахиллову сухожилию. Прежде чем классифицировать рефлекс как отсутствующий, следует прибегнуть к усиливающему приему, попросив пациента сильно сжать кулак перед проведением испытания.

Ахиллов рефлекс	Баллы
Отсутствует	0
Гипоактивен	1
Глубокие сухожильные рефлексы в норме	2
Гиперактивен	3
Клонус	4

Диагноз периферической нейропатии можно поставить, если индекс субъективной тяжести нейропатии больше 0 и выявлена как минимум одна аномалия с двух сторон (нарушение чувства вибрации или нарушение глубокого сухожильного ахиллова рефлекса). Однако для оценки используется только индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии (этап 1 КСПН).

## 2) Скрининг остроты зрения по таблице Сивцева

**Таблица Сивцева** — оптометрическая таблица, применяемая для проверки остроты зрения. Таблица названа в честь Дмитрия Александровича Сивцева, советского офтальмолога (1875—1940), который разработал её в 1925 году. Она представляет собой группу печатных букв — оптотипов. Их всего семь: Б, И, К, Ш, Ы, М, Н. В разном порядке они вписаны в 12 строк. Начиная с верхней строчки оптотипы уменьшаются в размерах. Пациенты, получающие Линезолид проверяют цветоощущение каждый месяц, а пациенты принимающие Этамбутол - один раз в квартал



## Алгоритм действий

1. Информировать обследуемого о целях и процедуре проверки остроты зрения.
2. Усадите обследуемого на расстоянии 12 шагов (5 метров) от таблицы Сивцева.
3. Попросите обследуемого снять очки, контактные линзы и держать оба глаза открытыми.
4. Исследование остроты зрения проводят попеременно: вначале для правого (OD), потом для левого (OS) глаза. Глаз, который не принимает участие в исследовании, закрывают щитком (листом бумаги, ладонью).
5. Символы таблицы указать в течении 2-3 сек и попросить вслух назвать их
6. Наблюдать за тем, чтобы указка не мешала читать символы
7. Попросите громко прочитать буквы, начиная с самой верхней строки, после того как буква озвучена правильно, спускайтесь на нижнюю строку указкой до тех пор, пока обследуемый скажет, что ему не видно.
8. Если в строке буква названа неправильно, покажите другую букву в этой же строке, если буква названа правильно, спускайтесь вниз. Если все буквы строки названы неправильно, остановится на этой строке и зафиксировать эту строку

Пример регистрации данных: Visus OD(oculus dextra) =1,0; Visus OS( oculus sinistra) 0,6.

Острота зрения определяется как полная, если человек правильно назвал все знаки, и неполная, когда допущены ошибки, но число их ограничено — не более одной в строках от первой до шестой и не более двух в строках с седьмой по десятую. Если полученный результат ниже величины 0,1, то у пациента — близорукость (миопия), если выше 0,1 — дальнозоркость (гиперметропия). Нормальная рефракция глаза называется эмметропией, то есть для такого человека точка четкого видения находится на расстоянии пяти метров и больше.

## Интерпретация теста

1. Нормальным считается зрение Visus OD= 1,0 Visus OS= 1,0
2. В таблице Сивцова эта строка соответствует 10 строке в таблице
3. Если острота зрения ниже 1,0 в любом глазе, то обследуемого направляют к окулисту (если он не пользуется очками для коррекции).
4. Если пациент носит очки, то этот же тест можно повторить с очками, где если острота зрения низкая в очках, необходимо также направить к окулисту для дальнейшей коррекции зрения.

ТАБЛИЦА Д. А. СИВЦОВА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

D = 90,0	Ш Б	V = 0,1
D = 25,0	М Н К	V = 0,2
D = 16,67	Ы М Б Ш	V = 0,3
D = 12,5	Б Ы Н К М	V = 0,4
D = 10,0	И Н Ш М К	V = 0,5
D = 8,33	Н Ш Ы И К Б	V = 0,6
D = 7,14	Ш И Н Б К Ы	V = 0,7
D = 6,25	К Н Ш М Ы Б И	V = 0,8
D = 5,56	Б К Ш М И Ы Н	V = 0,9
D = 5,0	Н К И Б М Ш Ы Б	V = 1,0
D = 3,33	Ш И Н К М И Ы Б	V = 1,5
D = 2,5	И М Ш Ы Н Б М К	V = 2,0

Рис. 1. Таблица Сивцева

### 3) Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара)

Тест Ишихара — это тест восприятия цвета для красно-зеленых недостатков цвета, первый из успешных тестов цветного зрения, проводимый с помощью псевдоизохроматических пластин. Он был назван в честь его дизайнера, доктора Шинобу Ишихара, профессора Университет из Токио, который впервые опубликовал свои тесты в 1917 году.

Тест состоит из нескольких цветных пластин, называемых пластинами Ишихара, каждый из которых содержит круг точек, рандомизированных по цвету и размеру. Внутри шаблона расположены точки, которые образуют число или форму, хорошо видимые тем, у кого нормальное цветовое зрение, и невидимые или трудно различимые, с красно-зелеными дефектами цветового зрения. Другие планшеты намеренно предназначены для выявления чисел только для тех, у кого дефицит красного / зеленого зрения невелик, и быть невидимыми для людей с нормальным красным / зеленым цветным зрением. Полный тест состоит из 38 пластинок, но наличие серьезного дефицита обычно проявляется после нескольких пластинок. Существует также тест Ишихара, состоящий из 10, 14 или 24 тестовых пластин.

Тест лучше всего давать в случайной последовательности, если это возможно, для снижения эффективности предварительного запоминания ответов испытуемыми.

**Текущий проходной балл 12 правильных из 14 красных / зеленых контрольных пластин (не включая демонстрационную пластину).** Баллы ниже двенадцати указывают на дефицит цветного зрения, а двенадцать или более правильных указывают на нормальное цветовое зрение, с 97%-ной чувствительностью и 100% -ной специфичностью.

#### Алгоритм действий:

1. Усадите обследуемого на расстоянии 75 см от вас.
2. Информировать обследуемого о целях и процедуре проверки цветовой чувствительности. Обследуемый может надеть очки или контактные линзы.
3. Попросите обследуемого закрыть один глаз ладонью руки, не нажимая на глаз. Покажите обследуемому таблички Ишихара теста и попросите назвать цифры или линии изображенные на табличках в течение 5 секунд.
4. Повторите шаги 3 и 4 для другого глаза.
5. Зарегистрируйте число правильных ответов для каждого глаза.

#### Интерпретация теста

Пластинки составляют несколько различных дизайнов тестов:

**Демонстрационная пластина** (пластина номер один, обычно цифра «12» разработан для того, чтобы его могли видеть все люди, независимо от того, с нормальным ли они или с нарушением цветового зрения. Только для демонстрационных целей и обычно не учитывается при подсчете баллов для целей скрининга.

**Таблицы трансформации** (пластины преобразования): люди с дефектом цветового зрения должны видеть фигуру, отличную от людей с нормальным цветовым зрением.

**Исчезновение Таблички** (исчезающие пластины): только люди с нормальным цветовым зрением, могут распознать фигуру.

**Скрытые цифровые пластины:** только люди с дефектом цветового зрения могут распознать фигуру.

**Диагностические таблички:** предназначены для определения типа цвета дефект зрения (протанопия или дейтеранопия) и его серьезность.

Человек с нормальным цветовым зрением легко заметит число, которое «спрятано» среди ряда точек. Но человек, не воспринимающий зеленый и красный цвета, не способен увидеть изображенное число.

Вместо этого он увидит: узор из точек или число, отличающееся от числа, которое увидел человек с нормальным цветовым зрением.



Рис. 2. Тест Ишихара

#### 4) Расчет QTcF интервала

**Удлинение интервала QT** - реакция возможна на препараты: **Cfz, Bdq, Mfx, Dlm** и **Lfx** – этот препарат незначительно удлиняет интервал QT.

1. Удлинение интервала QT может возникнуть без сопутствующих клинических симптомов, или сопровождаться симптомами кардиотоксичности (тахикардия, обморок, учащенное сердцебиение или слабость, или головокружение).

2. В случае выявления удлиненного интервала QT, необходимо незамедлительно отменить все препараты, вызывающие удлинение интервала QT (АРВ терапия обычно не отменяется, за исключением тех случаев, когда пациент находится в тяжелом нестабильном состоянии).

Удлинение интервала QT могут вызвать многие другие препараты. К ним относятся: эритромицин, кларитромицин, хинидин, кетоконазол, флуконазол и антипсихотики – все они сопряжены с определенным риском, в том числе галоперидол, хлорпромазин и рisperидон. Удлинение интервала QT также могут вызвать многие противорвотные средства (ондансетрон/гранисетрон, домперидон), метадон и некоторые антиретровирусные препараты, а также генетические факторы, в т. ч. синдром удлиненного интервала QT и гипотиреоз.

- При наличии у пациента клинических симптомов кардиотоксичности (тахикардии, обморока, сердцебиения, слабости или головокружения) необходимо проверить ЭКГ. Следует проверить интервал QT и исключить аритмию.

- QTc рассчитывается по формуле Fridericia, которая позволяет ввести поправку на частоту сердечных сокращений и характеризуется большей точностью при малой и большой частоте сердечных сокращений, чем другие поправочные формулы.

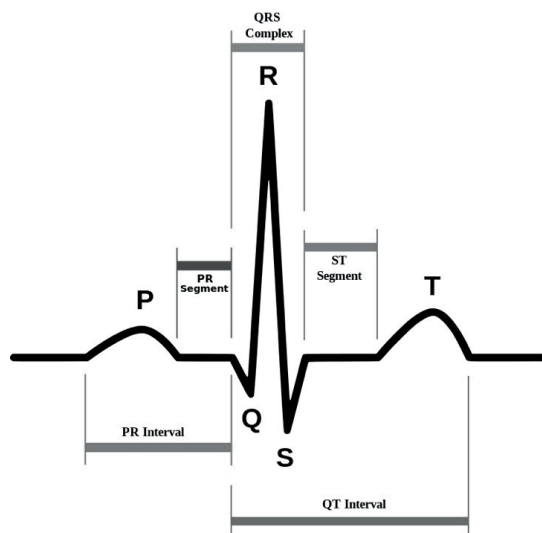
$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Где:

QTcF – скорректированный интервал QT

QT – время между началом комплекса QRS и концом зубца T

RR – время между началом одного комплекса QRS и началом следующего комплекса QRS



Необходимо откалибровать аппарат ЭКГ, чтобы обеспечить соответствие следующим напряжениям и скоростям: 25 мм.сек и 50 мм.сек.

25 мм/сек, то считаем по формуле:

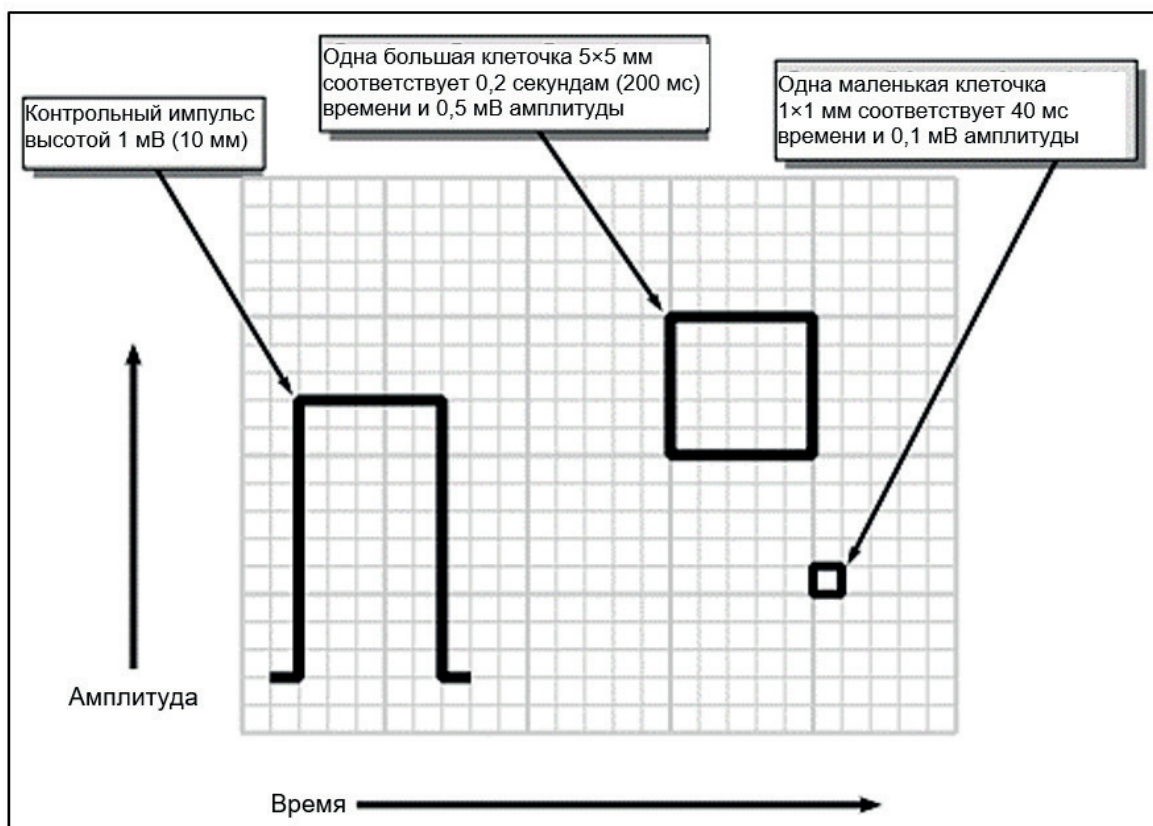
$$QT = 40 \text{ мсек} \times \text{количество клеток}$$

$$RR = 0.04 \text{ сек} \times \text{количество клеток}$$

50 мм/сек, то считаем по формуле:

$$QT = 20 \text{ мсек} \times \text{количество клеток}$$

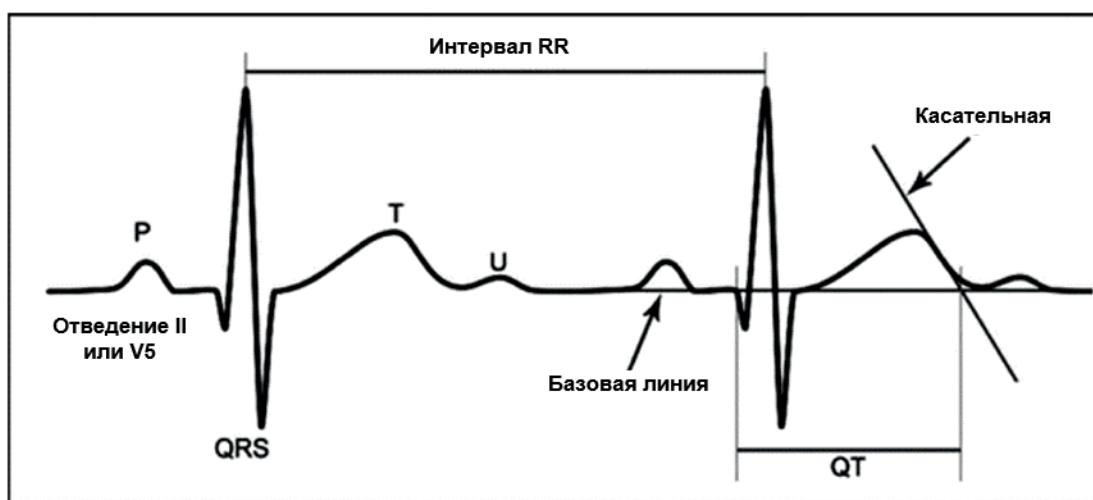
$$RR = 0.02 \text{ сек} \times \text{количество клеток}$$



## Процедура измерения RR и интервала QT

### • Зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях:

- Чтобы обеспечить отсутствие артефактов, необходимо убедиться, что во время регистрации ЭКГ в 12 отведениях пациент расслаблен. Следует использовать подходящие электроды, а кожу пациента при необходимости следует очистить.
- Установить скорость развертки равной 25 мм/с. Это позволит использовать стандартные процедуры калибровки и измерения интервала QT.
- **Вручную провести измерение RR и интервалов QT (эти интервалы показаны на рис.1):**
  - Интервал QT следует измерить вручную, предпочтительно по показаниям одного из отведений, накладываемых на конечности, которое лучше всего показывает конец зубца T на ЭКГ в 12 отведениях.
  - Конец зубца T часто лучше всего виден в отведении II или V5. Сначала следует попытаться измерить интервал QT в этих отведениях.
  - Если в отведении II или V5 конец зубца T виден плохо, то исследователь должен самостоятельно оценить, в каком отведении конец зубца T виден лучше всего.
  - Интервал QT следует измерять от начала комплекса QRS до конца зубца T.
  - При нерегулярном сердечном ритме (т. е. фибрилляции желудочков) можно усреднить интервал QT за период 3–5 сердечных сокращений. QTcF рассчитывается для каждого из 3–5 сокращений, затем рассчитывается среднее арифметическое QTcF этих сокращений.
  - Волну U, возможно соответствующую поздней реполяризации клеток в средней части миокарда, следует учитывать при измерении, только если она настолько велика, что на вид сливается с зубцом T. На рисунке ниже показано, как определить начало зубца Q и конец зубца T, прочертив базовую линию и касательную к ниспадающей части зубца T.
  - Каждая миллиметровая (малая) горизонтальная клеточка соответствует 0,04 с (40 мс); при этом жирные линии образуют более крупные клетки по 5 мелких клеточек и, таким образом, соответствуют интервалу 0,20 с (200 мс). Подсчитайте количество клеточек, приходящихся на интервал QT, а затем умножьте их количество на 40 мс. Если начало зубца Q или конец зубца T приходится на середину клеточки, оцените его положение до ближайшей четверти клеточки.





- **Скорректируйте интервал QT на частоту сердечных сокращений:**
- Для стандартизации мы будем использовать формулу Fridericia для внесения поправок на ЧСС. Формула Fridericia дает более точные результаты при малой и большой частоте сердечных сокращений, чем другие методы внесения поправок.
- QTcF можно определить по формуле Fridericia в том числе с помощью калькулятора, однако клиницистам рекомендуется использовать другие методы, как менее чреватые ошибками. Одним из таких методов является использование номограммы QTcF, представленной ниже.
- Еще проще и быстрее, чем номограмма, работают приложения для мобильных телефонов (напр., Android, iPhone), позволяющие рассчитать QTcF с использованием минимальных усилий. Одно из них – QTc Calculator для телефонов под управлением Android (Google Play). Эти приложения требуют от пользователя ввести интервал QT и интервал RR, после чего по ряду формул будет рассчитан интервал QTc. Необходимо выбрать верные единицы (напр., мм или мс), а также верную формулу.

#### Онлайн калькуляторы QTcF:

- <https://medicalc.ru/qt>
- <https://www.thecalculator.co/health/QTc-Calculator-385.html>
- <https://www.mdapp.co/qtc-calculator-57/>
- Сравните скорректированное значение, рассчитанное вручную, с результатами, которые дает аппарат ЭКГ (если в нем есть функция автоматического расчета скорректированного интервала QT). Если разница составляет более 20 мс, повторите измерения вручную. Проводимые вручную измерения служат «золотым стандартом».
- **Запишите интервал RR, ЧСС и интервал QTcF в карте пациента:**
- Интервал RR измеряется в секундах.
- Запишите ЧСС, определенный аппаратом ЭКГ, если он позволяет определять этот параметр автоматически, или определите его, измерив интервал RR и разделив на него число 60 (ЧСС = 60/интервал RR в секундах).
- Запишите интервал QTcF, рассчитанный согласно приведенным выше инструкциям.

#### Как пользоваться номограммой QTcF?

- Найдите ЧСС или интервал RR пациента в верхней части таблицы.
- Найдите измеренный интервал QT (нескорректированный) в левой части таблицы.
- Найдите соответствующий рассчитанный интервал QTcF в ячейке под ЧСС (или RR) и справа от интервала QT. Запишите рассчитанный интервал QTcF на бланке ЭКГ.

Таблица 5. Номограмма QTcF

	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
	1,33	1,20	1,09	1,00	0,92	0,86	0,80	0,75	0,71	0,67	0,63	0,60	0,57	0,55	0,52	0,50	0,48	0,46	0,44	0,43	0,41	0,40
300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	627	636	646	655	664	673	681	690	698	706
530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

### 5) Виды расчетов скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

**Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)** – количество крови, очищаемой почками за определенный период времени. СКФ является основным показателем для оценки функции почек и стадии почечной недостаточности.

Учитывая, что это достаточно трудоемкий способ, в клинической практике СКФ рассчитывается по специальным формулам на основе концентрации креатинина в крови и некоторых анатомо-физиологических показателей (рост, вес, возраст). Облегчает расчет использование специальных калькуляторов.

Основные применяемые методики это формула Кокрофта-Голта, уравнение СКД-ЕРИ креатинина и цистатина, и для детей используется формула Шварца и Куннахана-Баррата. Для удобства пользования формулой разработаны компьютерные программы, мобильные приложения и номограммы.

### 1) Формула Кокрофта-Голта:

Для мужчин СКФ =  $1,23 \times ((140 - \text{возраст(годы)} \times \text{масса тела(кг)}) / (\text{креатинин крови (ммоль/л)}))$

Для женщин СКФ =  $1,05 \times ((140 - \text{возраст(годы)} \times \text{масса тела(кг)}) / (\text{креатинин крови (ммоль/л)}))$

**2) Уравнение СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease and Epidemiology)**, это современный метод оценки функции почек (их фильтрационная способность). Диагностическая точность данной формулы высокая

**Расчет для женщин и мужчин при концентрации цистатина  $C \leq 0,8$  мг/л:** расчетная СКФ цистатин (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) =  $133 \times (\text{Цист./}0,8) - 0,499 \times 0,996^{\text{возраст}}$  [x 0,932 - если женщина]

**Расчет для женщин и мужчин при концентрации цистатина  $C > 0,8$  мг/л:** расчетная СКФ цистатин (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) =  $133 \times (\text{Цист./}0,8) - 1,328 \times 0,996^{\text{возраст}}$  [x 0,932 - если женщина]

*Цист.* – концентрация цистатина *C* в сыворотке (мг/л), *возраст* – возраст обследуемого (лет). Формулы применимы для методов исследования цистатина *C*, стандартизованных по международному стандарту ERM-DA471/IFCC).

**3) Для расчета СКФ у детей используется формула Шварца и Куннахана-Баррата.**

**Формула Шварца** (ранее рекомендованная):

$0,0313 \times \text{рост (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$ .

Для мальчиков старше 13 лет коэффициент 0,0313 заменяется на 0,0616.

**Формула Куннахана-Баррата** (Counahan-Barratt):

$0,43 \times \text{рост (м)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$ .

Самая точная формула на сегодняшний день – СКД-ЕПИ, именно поэтому на ее основании выводится основной результат в калькуляторе. Единственное что надо иметь в виду – что лабораторные наборы, которыми определяется концентрация креатинина должны быть стандартизованы по IDMS.

Среди интернет-ссылок на калькуляторы для расчета СКФ по СКД-ЕПИ наиболее популярными русифицированными являются следующие:

- <http://www.okhotin.net/calcs/ckd-epi.html>
- <http://medsoftpro.ru/index.php?Itemid=184>
- <http://www.cardioneurology.ru/skf/>
- <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyatorskf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>
- <http://gomonoff.com/tools/raschet-skorostiklubochkovoj-filtracii>
- [https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR\\_CKD\\_EPI-ru.htm](https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm)
- <https://nefrosovet.ru/ru/main/948/scf-calc.html>



## 6) Скрининг депрессии

Таблица 6. Тест на диагностику депрессии PHQ-9

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы:	Ни разу	Несколько дней	Большую часть времени	Почти каждый день
1. Вам не хотелось ничего делать	0	1	2	3
2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3
3. Вам было трудно заснуть, у Вас был прерывистый сон, или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4. Вы были утомлены, или у Вас было мало сил	0	1	2	3
5. У Вас был плохой аппетит, или Вы переедали	0	1	2	3
6. Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником (неудачницей), или были в себе разочарованы, или считали, что подвели свою семью	0	1	2	3
7. Вам было трудно сосредоточиться на чем-либо	0	1	2	3
8. Вы двигались или говорили настолько медленно, что окружающие это замечали? Или, наоборот, Вы были настолько суетливы или взбудоражены, что двигались гораздо больше обычного	0	1	2	3
9. Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-нибудь вред	0	1	2	3

**Интерпретация результатов:**

1-4 — Нет депрессии

5-9 — Легкая депрессия

10-14 — Умеренная депрессия

15-19 — Умеренно-тяжелая депрессия

20-27 — Тяжелая депрессия

PHQ-9 оказался удачным инструментом для оценки и определения степени тяжести депрессии, что способствовало появлению новой шкалы оценки тревоги, которая содержит 7 вопросов для диагностики генерализованного тревожного расстройства (GAD-7, ГТР-7) и была апробирована на 2740 пациентах.

**Таблица 7. Тест на наличие генерализованного тревожного расстройства (GAD-7)**

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы:	Ни разу	Несколько дней	Большую часть времени	Почти каждый день
1. Вы нервничали, тревожились или испытывали сильный стресс	0	1	2	3
2. Вы не могли успокоиться или контролировать свое волнение	0	1	2	3
3. Вы слишком сильно волновались по различным поводам	0	1	2	3
4. Вам было трудно расслабиться	0	1	2	3
5. Вы были настолько суетливы, что Вам было тяжело усидеть на месте	0	1	2	3
6. Вы легко злились или раздражались	0	1	2	3
7. Вы испытывали страх, предчувствуя нечто ужасное	0	1	2	3

### Интерпретация результатов

#### Уровень тревожности:

**0-4** — минимальный

**5-9** — умеренный

**10-14** — средний

**15-21** — высокий

### 7) Субъективная аудиометрия

Субъективная аудиометрия включает несколько методов обследования:

- оценка расстояния восприятия шепотной и разговорной речи;
- камертональные тесты Бинга и Федериче, названные по имени разработавших их ученых;
- обследования с помощью аудиометра.

Оценка расстояния восприятия шепотной и разговорной речи – это определение расстояния, с которого обследуемый слышит разговорную и шепотную речь.

Для этого обследуемого просят повторять двузначные числительные (например, двадцать пять, тридцать восемь), которые произносит обследующий, постепенно удаляясь от пациента.

**Камертональный опыт Бинга:** проводится с помощью звучащего камертона (С128, частота 128 Гц). Ножку камертона располагают за ушной раковиной (Рисунок 1). При этом закрывают и открывают наружный слуховой проход. Обследуемого просят сравнить громкость звука при закрытом и открытом наружном слуховом проходе. Если звук при закрытом наружном слуховом проходе воспринимается как более громкий (результат опыта Бинга положительный), то это свидетельствует о том, что звуковоспринимающий аппарат не нарушен. А если не меняется (результат опыта Бинга отрицательный) – о нарушении звукопроводящего аппарата.



Результаты восприятия шепотной и разговорной речи и камертональных тестов дают ориентировочную информацию о степени и характере снижения слуха.

### Обследование с помощью аудиометра

Обследование с помощью клинического аудиометра дает более точные количественные и качественные данные о слухе.

**Таблица 8. Степени тугоухости**

Степени	Мощность звука, не воспринимаемого больным, дБ	Звук соответствующей интенсивности, не слышимый больным
1	26 – 40	Шепот на расстоянии до 3 метров, обычная речь – до 6 метров; человек не слышит пение птиц, шум листопада
2	41 – 55	Шепот – до 1 метра, обычная речь – до 4 метров, человек часто переспрашивает собеседника, иногда не слышит его из-за посторонних шумов; больной не слышит капанье воды из-под крана, тиканье часов
3	56 – 70	Больной практически не слышит шепот, разговор может разобрать на расстоянии 1 – 2 метра; может не услышать звонок телефона; без слухового аппарата ему очень трудно общаться
4	71 – 90	Больной может услышать только крик или звуки в наушниках, не слышит лай собак
Полная глухота	более 90	Больной не слышит шум перфоратора, самолета, автомобиля и другие звуки

## 8) Скрининг боли

### Правила оценки уровня боли:

- 1) В медицинской организации внедрен процесс вовлечения пациентов в процесс лечения, одним из элементов образования пациентов является обучение пациентов оценке и контролю болевого синдрома;
- 2) Данная процедура используется медицинскими сотрудниками для объективизации ощущения пациентом боли. Первичный скрининг боли проводится всем пациентам медицинской сестрой отделения при проведении первичного сестринского осмотра.

- 3) Оценка боли может проводиться врачом или обученной медицинской сестрой с помощью одного из представленных листов оценки боли, в зависимости от конкретной группы пациентов. Активно медицинской сестрой оценка боли проводится не реже двух раз в день, при необходимости чаще;
- 4) В листе оценки боли отмечается дата и время, уровень боли, характер и локализация боли, оказанная помощь, подпись медсестры.
- 5) После оценки уровня боли медицинская сестра ставит в известность лечащего/дежурного врача для принятия решения о способе купирования боли (запись делается в Лист медикаментозных назначений);
- 6) После обезболивания лекарственным средством медицинская сестра делает свою запись о выполненном назначении;
- 7) Если обезболивающее средство введено парентерально или применены нелекарственные методы обезболивания (придание телу определенного положения, массаж, психологическая поддержка, приложение тепла или холода и другое), переоценку проводят через 30 минут, если обезболивающее средство в таблетированной форме - через 60 минут. Повторную оценку уровня боли отмечают в листе оценки боли с указанием времени, уровня и характера боли, а также подпись медсестры;
- 8) Регулярная оценка боли с оценкой физиологических параметров может дать достаточную информацию лечащему врачу для внесения соответствующих изменений в лечение пациента;
- 9) Для оценки интенсивности острой боли в Больнице используются следующие **виды оценки боли:**

**А) Цифровая рейтинговая шкала оценки боли:**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Цифровая рейтинговая шкала оценки боли (для самооценки взрослых пациентов и детей старше 5 лет) состоит из делений, где 0 означает «боли нет», а 10 - «боль невыносимая». Специалист, оценивающий боль, должен объяснить пациенту что: 0 - боли нет, от 1 до 3 баллов - боль незначительная, от 4 до 6 баллов - боль умеренная, от 7 до 9 баллов - боль выраженная и 10 баллов - боль невыносимая. Пациент должен сам оценить боль, выбрав числовое значение, которое соответствует интенсивности боли.

**Б) Оценка боли по шкале гримас Вонга-Бейкера:**



Шкала гримас Вонга-Бейкера предназначена для оценки состояния взрослых пациентов и детей старше 3 лет. Шкала гримас состоит из 6 лиц, начиная от смеющегося (нет боли) до плачущего (боль невыносимая). Специалист, оценивающий боль должен объяснить пациенту в доступной форме о необходимости выбрать, какое из представленных лиц описывает уровень его боли.

10) Обезболивание: с помощью данных шкал определяется вид обезболивающего средства, путь введения, кратность введения. Например:

- Умеренная боль - может быть купирована путем введения периферических анестетиков (кетотоп, кеторолак, анальгин, диклофенак, парацетамол, ибупрофен).

- выраженная боль - центральные ненаркотические анальгетики (трамадол) в сочетании с периферическими.

- невыносимая боль - наркотические анальгетики (промедол, морфин, фентанил).

11) Переоценка боли: эффект проведенного обезболивания оценивается повторно по ранее использованной шкале оценки боли. Снижение интенсивности боли расценивают как:

- Снижение на 10-20% - минимальный эффект обезболивания;

- Снижение на 30% - умеренный эффект обезболивания;

- Снижение 50% - существенное снижение боли.

Результаты проведенной переоценки должны быть подписаны в соответствующей графе медицинским сотрудником, проводившим переоценку боли.

### Раздел III: Оценка степени тяжести нежелательных явлений

Подходы к оценке тяжести нежелательных явлений в настоящее время стандартизированы, что позволяет четко и объективно оценить тяжесть НЯ в клинической практике и проводится с использованием Шкалы оценки степени тяжести (см. Приложение 1). Шкала оценки степени тяжести базируется на стандартизированной и широко используемой таблице токсичности при лечении инфекционных заболеваний, системе классификации Отдела микробиологии и инфекционных заболеваний (NIAID/DMID), дополненной рядом терминов из международной шкалы токсичности (NCI) «Общие терминологические критерии для неблагоприятных явлений» (CTCAE) [27, 28, 32].

Определения «тяжесть» и «серьезность» имеют схожее значение (например, госпитализация является критерием подтверждения серьезности неблагоприятного явления, а также критерием, подчеркивающим определенную степень тяжести в соответствии со шкалой степени тяжести), однако определения тяжести и серьезности не являются похожими или синонимами.

При анализе переносимости лечения важно учитывать не только частоту, но и тяжесть НЯ: у одного пациента на разных сроках лечения могут развиваться до пяти НЯ в виде «общего дискомфорта», незначительных лабораторных сдвигов, эпизода легкой тошноты, у другого – только одно НЯ, но в виде фульминантного гепатита с печеночной комой; соответственно, разными будут последствия нежелательных явлений для результатов лечения и прогноза.

Тяжесть неблагоприятного явления – это оценка его интенсивности на основе шкалы, детализирующей признаки и симптомы и/или лабораторные значения, совпадающие с тем, что обычно считается легкой (**Степень 1**), умеренной (**Степень 2**), тяжелой и/или жизнеугрожающей И интенсивностью состояния:

Степень 1, ЛЕГКАЯ	Степень 2, УМЕРЕННАЯ	Степень 3, ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4, УГРОЖАЮЩАЯ ЖИЗНИ
Временный или легкий дискомфорт (< 48 часов); медицинское вмешательство/терапия не требуется.	Легкое/умеренное ограничение деятельности; может потребоваться определенная медицинская помощь; совсем не требуется или требуется минимальное медицинское вмешательство/терапии.	Выраженное ограничение деятельности; как правило, требуется определенная медицинская помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация.	Чрезмерное ограничение деятельности; требуется значительная медицинская помощь; госпитализация или использование программы по облегчению страданий больных.

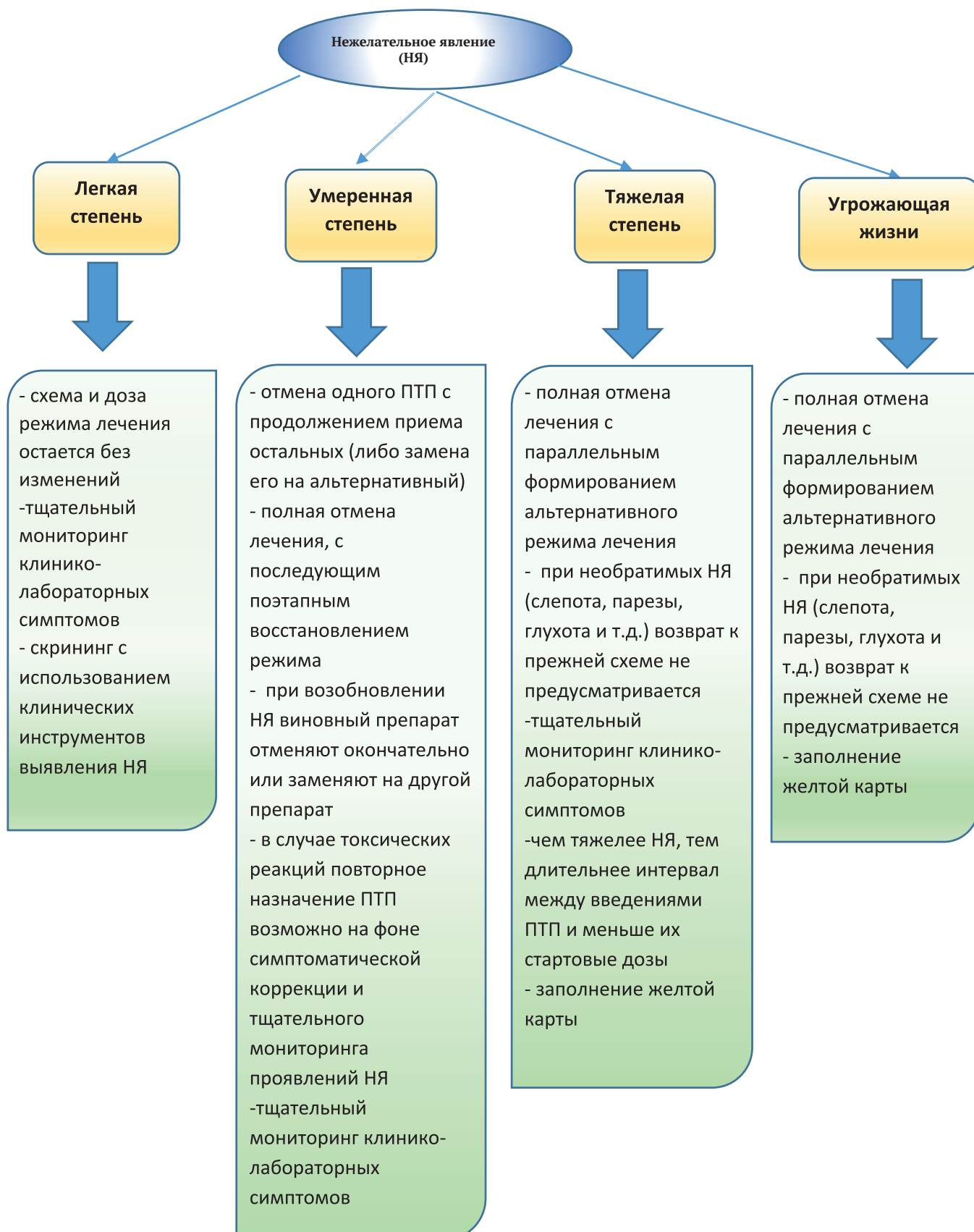


Рис. 3. Тактика управления нежелательными явлениями в зависимости от степени тяжести



## Раздел IV: Клиническое ведение нежелательных явлений/ реакций

### 1. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (Диспепсические явления)

Диспепсические явления – общее название заболеваний пищеварительной системы. Синдром диспепсии определяется как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение) в эпигастральной (подложечной) области ближе к срединной линии.

**В синдром диспепсии входят следующие симптомы:**

- боли в эпигастральной (подложечной) области.
- дискомфорт в эпигастральной (подложечной) области.
- раннее насыщение: ощущение, что желудок переполняется сразу после начала еды, независимо от объёма принятой пищи.
- переполнение: неприятное ощущение задержки пищи в желудке, оно может быть связано или не связано с приёмом пищи.
- вздутие в эпигастральной области: чувство распираания в эпигастральной области, которое следует отличать от видимого вздутия живота.
- тошнота.

**Причины** возникновения диспепсии:

- неправильное питание: нарушение баланса белков, жиров и углеводов, употребление в пищу просроченных или некачественных продуктов питания;
- гастрит (воспаление желудка), который приводит к выделению большого количества соляной кислоты в желудок;
- нежелательное действие некоторых лекарственных препаратов;
- психоэмоциональные стрессы;
- интоксикация организма вследствие различного рода заболеваний: вирусных, гнойных и др.;
- нарушения работы желудка, двенадцатиперстной кишки, кишечника (замедление продвижения пищи).

**Диспепсия** – это нарушение, которое характеризуется некомфортным состоянием, частыми болями в желудке, вызванными нарушением пищеварения. Симптомы включают в себя чувство жжения, вздутие, изжогу, тошноту и рвоту.

Может вызываться следующими противотуберкулезными препаратами Vd<sub>q</sub>, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm, Lzd, Cs, также APB препараты: а также RTV d4T NVP

Таблица 9. Клиническое ведение диспепсии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Тошнота	Слабая или транзиторная; поддерживается надлежащий прием пищи	Умеренный дискомфорт, значительное уменьшение приема пищи; ограничение способности к определенной деятельности	Невозможность приема значительного количества пищи; требуется внутривенная инфузия жидкости	Требуется госпитализация
Рвота	1 эпизод в течение 24 часов	2-5 эпизодов в течение 24 часов	Более 6 эпизодов в сутки или необходимость внутривенной инфузии жидкости	Физиологические последствия, требующие госпитализации или парентерального питания
Диарея	Слабая или транзиторная; 3-4 эпизода с жидким стулом в день или слабая диарея длительностью менее 1 недели.	Умеренная или устойчивая; 5-7 эпизодов с жидким стулом в день или диарея длительностью более 1 недели.	Более 7 эпизодов с жидким стулом в день или кровавый понос или ортостатическая гипотензия или дисбаланс электролитов или обезвоживание с необходимостью внутривенной инфузии жидкости в объеме более 2 л.	Гипотензивный шок или психологические последствия, требующие госпитализации
Запор	Требуется использование размягчителей стула или внесение изменений в питание	Требуются использование слабительных средств	Сильный запор, требующий опорожнения вручную или использования клизмы	Кишечная непроходимость или токсичный мегаколон

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов.
- Необходимо также коррекция питания, в зависимости от индивидуальной переносимости продуктов.
- Купирование гастроинтестинальных реакций предусматривает синдромальный подход, купирование тошноты и рвоты, абдоминального дискомфорта (гастрита) и диареи.
- изменение режима приема подозреваемых ПТП в течение дня: дробные дозы, прием большей дозы перед сном, употребление лекарств вместе с легким перекусом, прием ПАСК через 2 часа после приема других ПТП;
- назначение антиэметиков (метоклопрамид и/или ондансетрон, или прометазин) до приема подозреваемого ПТП;
- назначение бензодиазепинов при наличии психогенного компонента (так называемой антиципаторной тошноты), перед приемом ПТП, но постоянный прием анксиолитиков нежелателен.

**Симптоматическое лечение:**



- Противорвотное за 30 минут до приема ТБ препаратов
- Перераспределить дозу предполагаемого препарата-виновника
- Успокоительное при психосоматической преждевременной тошноте
- Оральная или внутривенная регидратация при наличии признаков обезвоживания (компенсация электролитов)
- Поддерживающие препараты (H2-блокатор или ингибитор протоновой помпы)
- Поддерживающие препараты (регидрон, лоперамид) при диарее

## 2. Лекарственная аллергия

Лекарственная аллергия – реакция организма (его иммунной системы) на определенный препарат. Часто аллергия на лекарства проявляется в легкой форме, и симптомы исчезают через несколько дней после того, как пациент перестает принимать препарат. Однако медикаментозная аллергия может проявляться и в тяжелой форме. Так, если аллергическая реакция проявилась на определенный препарат, то, скорее всего она будет повторяться и в дальнейшем, а также при употреблении подобных препаратов.

### Причины развития аллергии:

- наследственность;
- наличие другого вида аллергии;
- применение большого количества разных препаратов одновременно;
- сопутствующая патология (мононуклеоз, ВИЧ, подагра, цитомегаловирус и др.);
- применение лекарственных препаратов длительное время.

### Симптомы аллергии на лекарства:

- крапивница;
- сыпь;
- экзема;
- насморк, кашель, затрудненное дыхание, одышка;
- сывороточноподобный синдром развивается через 1-3 недели после приема лекарственного препарата и выражается болью в суставах, высыпаниями на коже и увеличением лимфоузлов;
- повышение температуры;
- синдром Стивенса-Джонсона, для которого характерны высыпания на коже, высокая температура тела и изменения на слизистых оболочках (воспалительные);
- синдром Лайелла встречается редко и проявляется в виде больших пузырей на коже, которые заполнены жидкостью. Со временем они лопаются, из-за чего кожа снимается практически пластами, образуя огромные раны;
- лекарственная лихорадка, при которой температура тела быстро поднимается до 40 градусов, но учащенное сердцебиение, которое характерно при обычной лихорадке, отсутствует;
- анафилаксия наблюдается редко и представляет собой наиболее опасный вид аллергической реакции. После приема лекарства в течение часа проявляется затрудненное дыхание и крапивница, поэтому необходимо срочно обратиться за медицинской помощью. В обратном случае пациент может впасть в тяжелое состояние шока и даже умереть.

**Особенности лекарственной аллергии:**

Лекарственная аллергия возникает у незначительного числа пациентов даже при принятии лекарств в малых дозах. Проявления лекарственной аллергии не похожи на действия препаратов и не характерны для основного заболевания. Время между применением препарата и возникновением лекарственной аллергии обычно составляет несколько суток.

Спустя 3-5 суток после прекращения приема лекарственного средства симптомы исчезают или становятся практически незаметными. А повторное применение лекарственного препарата приводит к развитию аллергической реакции вновь. Очень часто лекарственная аллергия возникает при использовании пенициллинов, а также препаратов, которые содержат сульфонамидную группу. Иногда препарат может попасть в организм больного с пищей [35].

**Примерно в 95% случаев симптомами лекарственной аллергии становятся кожные высыпания.**

Самые тяжелые кожные проявления лекарственной аллергии — синдром Стивенса—Джонсона (тяжелый пузырьный кожно-слизистый синдром, чаще на лице и туловище, иногда конъюнктивы) и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз). Сначала на теле возникают огромные пузыри (буллезная сыпь), которые лопаются, оставляя болезненные раны. При этом повреждаются все слизистые оболочки — рта, горла, глаз, бронхов, легких. Из-за нарушения глазного эпителия на глазах появляются рубцы, падает зрение, наступает слепота. А потом с тела просто сходит эпидермис (верхний слой кожи), оставляя более глубокие слои незащищенными. Если человека не поместить в стерильный бокс, тут же начнется сепсис — и летальный исход. К счастью, эти болезни с прогнозом летальности от 10% до 60% встречаются крайне редко: синдром Стивенса—Джонсона — 0,4–1,2 случая на миллион человек в год, синдром Лайелла — 1,2–6 случаев на миллион человек в год [13].

**Анафилаксия** — это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, при которой одновременно образуются отеки, появляется крапивница, падает кровяное давление, а при тяжелой форме может возникнуть шок. Анафилактический шок необходимо устранять немедленно, так как он может привести к летальному исходу.

Главное отличие и опасность анафилаксии от других аллергических реакций в том, что при ней поражается более одного органа или системы организма. При этом требуется немедленное оказание медицинской помощи, иначе пациент может умереть.

**Таблица 10. Время возникновения аллергии**

Тип реакции	Симптомы
Относятся реакции, возникающие мгновенно или в течение часа после введения лекарства	Анафилактический шок, острая крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, гемолитическая анемия
Относятся реакции, развивающиеся за сутки	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, макулопапулезная сыпь, лихорадка и т.д.
Относятся реакции, возникающие за несколько суток или даже недель	Сывороточная болезнь, аллергические васкулит и пурпура, артралгии и полиартриты, лимфаденопатии, поражения внутренних органов (аллергические гепатит, нефрит и другие)

Таблица 11. Степени тяжести аллергической реакции

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Аллергическая реакция	Зуд без высыпаний	Ограничено распространенная крапивница	Общая крапивница; ангиоэдема	Анафилаксия
Действие	Продолжение лечения в сочетании с местным и системным назначением антигистаминных препаратов		Отмена ПТП, системное назначение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов	

**Предлагаемая стратегия ведения:**

• Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов.

**Симптоматическое лечение:** при развитии анафилаксии приоритетными являются неотложные мероприятия по купированию реакции (согласно общепринятому алгоритму).

### 3. Нарушения опорно-двигательного аппарата (Боли в суставах и мышцах)

Нарушения и болезни костно-мышечной системы варьируются в широком диапазоне: от острых и кратковременных явлений — переломов, растяжений и вывихов — до пожизненных нарушений, сопровождающихся постоянным снижением функциональных возможностей и инвалидностью. Нарушения и болезни костно-мышечной системы обычно характеризуются болевыми ощущениями (нередко постоянного характера), снижением подвижности, ухудшением моторики и функциональных возможностей в целом, что ограничивает способность человека к трудовой деятельности.

Нарушения и болезни костно-мышечной системы включают в себя нарушения, поражающие:

- суставы, в частности, остеоартрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагру, анкилозирующий спондилоартрит;
- костные ткани, в частности, остеопороз, остеопению и связанные с этим переломы в результате хрупкости костей или травм;
- мышцы, в частности, саркопению;
- позвоночник, в частности, люмбаго и цервикалгию;
- различные части тела или системы организма, в частности, регионарные и распространенные болевые синдромы и воспалительные заболевания, такие как заболевания соединительных тканей и васкулит, характеризующиеся симптомами со стороны костно-мышечной системы, или системная красная волчанка.

Может вызываться следующими противотуберкулезными препаратами: Z, Lfx/Mfx, Bdq, также APB препараты: индинавир, ингибиторы протеаз.

**Таблица 12. Клиническое ведение нарушений опорно-двигательного аппарата в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Артралгия (боль в суставах)	Незначительная боль, не мешающая функционированию	Умеренная боль, требуется прием анальгетиков и (или) боль, мешающая функционированию, но не ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Сильная боль; прием анальгетиков и (или) боль, ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Боль, вызывающая потерю трудоспособности
Артрит	Незначительная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава, однако не мешает функционированию	Умеренная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава, мешающая функционированию, но не ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Сильная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава и ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Необратимое и (или) приводящее к инвалидности разрушение суставов
Миалгия	Миалгия, не ограничивающая способность к выполнению каких-либо действий	Болезненность мышц (не в местах инъекций) или умеренное нарушение способности к деятельности	Сильная болезненность мышц с выраженным нарушением способности к деятельности	Ярко выраженный мионекроз
Тендинопатия	Натянутые нити сухожилий (без надрывов). Болезненность и отечность. Сустав устойчив.	Частичный надрыв сухожилия. Умеренная болезненность и отечность. Сустав неустойчив, может выпадать во время движения, сниженный диапазон движения	Полное повреждение/разрыв сухожилия, существенная болезненность и отечность. Сустав неустойчив. Полностью ограничена подвижность сустава при сокращении мышц. Требуется хирургическое вмешательство.	Опасные для жизни осложнения в результате операции.

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов.
- Небольшие боли/неприятные ощущения в мышцах и суставах обычно наблюдаются в первые недели терапии, но со временем ослабевают.
- Если боль в ахиллесовой связке, нужно избегать интенсивных физических нагрузок
- Рекомендуются низкопуриновая диета, если боль вызвана подагрой (напр., избегать богатые пурином продукты, такие как печень и почки, ограничить употребление крас-

ного мяса, птицы и рыбы)

Симптоматическое лечение:

- НПВС, глюкокортикоиды, хондропротекторы

## 4. Периферическая нейропатия

**Периферическая нейропатия** – это поражение одного или нескольких периферических нервов (часть нерва, расположенного дистальнее корешка или сплетения). Симптомы включают:

### Нарушение чувствительности

- Онемение (потеря чувствительности), ощущение покалывания или жжения, как правило, в кистях или стопах
- Боль в полости рта или в нижней челюсти
- Чувствительность к прикосновению или теплу/холоду
- Острая, внезапная, жгучая, электрическая, покалывающая, стреляющая боль

### Двигательные симптомы

- Потеря равновесия или координации
- Изменение походки или манеры ходьбы, которое может приводить к спотыканию или падениям
- Снижение сухожильных рефлексов
- Мышечная слабость или потеря (атрофия) мышечной массы (ноги выглядят более тонкими), особенно в руках и ногах
- Мышечные судороги
- Проблемы с мелкой моторикой (например, трудности при письме, завязывании шнурков или застегивании пуговиц)

### Вегетативные симптомы

- Запор или затрудненное мочеиспускание
- Снижение потоотделения
- Изменения кровяного давления

### Периферическая нейропатия может поражать:

- один нерв (**мононейропатия**)
- $\geq 2$  отдельных нервов в отдельных областях (множественная мононейропатия)
- несколько нервов одновременно, что указывает на диффузный процесс (полинейропатия)

Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией, — это повреждение нервов, которое может развиваться как нежелательный эффект от препаратов. Может вызываться следующими противотуберкулезными препаратами: Lzd, Cs, H, S, Km, Cm, H, FQ, E, также АРВ препараты: ставудин (d4T), диданозин (ddI).

Оценка периферической нейропатии у маленьких детей может быть затруднена. К симптомам периферической нейропатии у маленьких детей относятся:

- плач при ходьбе или действиях кистями рук, плач при надевании носков и/или обуви;
- затруднения при ходьбе, хватании предметов или манипуляциях с игрушками;
- изменение походки вследствие неспособности поднять переднюю часть стопы — это состояние известно как «свисание стопы».

**Маленьким детям** следует при каждом визите проводить тест с моноволоконном или тест булавочного укола на кистях рук и стопах ног, также следует оценивать рефлексы.

Краткий скрининг на периферическую нейропатию (КСПН) может использоваться для диагностики периферической нейропатии при наличии у пациента типичных симптомов (онемение, покалывание, жжение, боль), а также сниженной чувствительности к вибрации в больших пальцах ног или сниженном коленном рефлексе [21].

**Таблица 13.**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Парестезия (жжение, покалывание и т. п.)	Легкий дискомфорт: лечение не требуется; индекс равен 1–3.	Умеренный дискомфорт; требуется ненаркотическая анальгезия; индекс равен 4–6.	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая анальгезия, приводящая к улучшению симптомов; индекс равен 7–10.	Инвалидизирующая; или не поддающаяся наркотической анальгезии
Действие	- Отмена Cs, высоких доз H, а также Lzd. - При облегчении симптомов рассмотреть вопрос о повторном назначении этих препаратов. - Рассмотреть вопрос о повторном назначении Lzd в более низкой дозе (300 мг в день или 600 мг три раза в неделю). Если Cs или высокие дозы H не являются необходимыми в данной схеме, рассмотреть вопрос о приостановке применения этих препаратов.	- Отмена Cs, высоких доз H, а также Lzd. - Если симптомы ослабевают, а указанные препараты необходимы для данной схеме, рассмотреть вопрос о повторном назначении Cs или высоких доз H. - Повторно не назначать Lzd.  Обеспечить симптоматическое лечение, как указано ниже.	То же, что для 2 й степени.	То же, что для 2 й степени.

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов.
- Нейропатия, вызываемая линезолидом, распространена при продолжительном применении, часто крайне болезненна и носит необратимый характер. Поэтому при развитии симптомов нейропатии (2-я или более высокая степень) линезолид следует немедленно отменить и больше не назначать. Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.
- У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией избегать назначения d4T или ddI в



сочетании с циклосерином или линезолидом ввиду повышенного риска периферической нейропатии.

#### **Симптоматическое лечение:**

- Нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен могут помочь облегчить симптомы.
- Для лечения нейропатической боли традиционно используются трициклические антидепрессанты; однако ввиду их способности удлинять интервал QT (а также повышать риск аритмии) их лучше избегать при применении схем, предусматривающих назначение средств, также удлиняющих интервал QT. Кроме того, трициклических антидепрессантов следует избегать пациентам, принимающим линезолид, чтобы избежать риска серотонинового синдрома.
- Карбамазепин может эффективно облегчать боль и другие симптомы периферической нейропатии. Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и не должен применяться вместе с бедаквилином или даламанидом.
- Прегабалин (в дозировке не менее 300 мг в день) рекомендуется для лечения пациентов с нейропатической болью, если другие лекарственные средства не дали результатов. Принимают препарат прегабалин внутрь независимо от приема пищи в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема. Если лечение необходимо прекратить, то рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели [23].
- У препарата габапентина при нейропатической боли начальная суточная доза составляет 900 мг, разделенная на три приема; при необходимости дозу постепенно увеличивают до максимальной - 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (300 мг 3 раза в сут.) или в течение первых 3-х дней дозу можно увеличивать постепенно до 900 мг в сут. [2].
- Все пациенты, принимающие Cs, должны принимать 50–100 мг пиридоксина. Отмечается, что чрезмерное потребление витамина может вызвать сенсорную невропатию. В литературе описаны случаи токсического действия высоких доз пиридоксина (1 250-1 750 мг в день) в виде нарушения чувствительности и атаксии, которые исчезают при снижении дозы до 500 мг в день [3].

## **5. Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)**

**Миелосупрессия** - это снижение активности костного мозга, что приводит к снижению количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Обычно развивается в результате получения химиотерапии, анемии,

Миелосупрессия может развиваться в результате химиотерапии, анемии, аномального кровотока, инфекции. Наиболее часто развивается нейтропения, анемия и тромбоцитопения. При тяжелой миелосупрессии может развиваться массивное кровотечение или суперинфекция.

Это состояние чаще всего наблюдается как нежелательный эффект от приема лекарств, хотя бывают случаи, когда оно может быть намеренно вызвано, например, когда пациенты готовятся к пересадке костного мозга.

Клинические симптомы:

- повышение температуры тела, лихорадка;
- слабость;
- снижение аппетита;
- сильное головокружение.

**Миелосупрессию могут вызвать препараты:** линезолид, рифампицин, этамбутол, ПАСК, амоксилав, из АРВ препаратов азидотимидин (AZT). Для оценки вида анемии (нормоцитарная, микроцитарная и макроцитарная), полезным параметром является

средний объем эритроцитов (MCV).

Миелосупрессия очень распространена у пациентов, получающих линезолид. Анемия может быть вызвана также острой кровопотерей (скрытое желудочно-кишечное кровотечение из-за язвы желудка).

**Таблица 14. Степени тяжести миелосупрессии**

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Анемия	105 - 95 г/л	94 - 80 г/л	79 - 65 г/л	< 65 г/л
Снижение кол-ва тромбоцитов	99,9-75,0 x 10 <sup>9</sup> /л	74,9-50,0 x 10 <sup>9</sup> /л	49,9-20,0 x 10 <sup>9</sup> /л	< 20,0 x 10 <sup>9</sup> /л
Снижение кол-ва лейкоцитов	3 x 10 <sup>9</sup> /л	3 - 2 x 10 <sup>9</sup> /л	< 2 - 1 x 10 <sup>9</sup> /л	< 1 x 10 <sup>9</sup> /л
Пониженное абсолютное число нейтрофилов	1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л	0,99 - 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л	0,74 - 0,50 x 10 <sup>9</sup> /л	< 0,50 x 10 <sup>9</sup> /л
Действие	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день).	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день). При нейтропении 2-й степени немедленно отменить Lzd.	Немедленно отменить Lzd.  При нейтропении 3-й степени рассмотреть вопрос о назначении эритропоэтина (по возможности). После снижения токсичности до 1 степени снова назначить Lzd в сниженной дозе.	Немедленно отменить Lzd. Рассмотреть вопрос о гемотрансфузии или назначении эритропоэтина. После снижения токсичности до 1-й степени снова назначить в сниженной дозе.

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- При 3 или 4 степени немедленно отменить препарат, вызывающий НЯ; при 1-й и 2-й степени рассмотреть вопрос о снижении дозы.
- При подозрении на то, что анемия на фоне приема линезолида сопровождается железодефицитной анемией, следует определить запасы железа в организме, а при диагностировании дефицита железа – провести соответствующее лечение. Если анализ на дефицит железа провести нельзя, можно провести эмпирическую терапию дефицита железа. Следует учесть, что при пероральном приеме железо может связываться с FQ и снижать его всасывание. Препараты железа и FQ следует принимать с интервалом не менее 3 часов.
- Необходимо регулярно проводить общий анализ крови.
- При доступности эритропоэтина следует рассмотреть вопрос о его использовании при анемии 3-й степени.
- При тяжелой миелосупрессии необходимо госпитализировать пациента и рассмотреть вопрос о гемотрансфузии (или применении эритропоэтина).
- В случае окончательной отмены линезолида следует рассмотреть назначение дополнительных противотуберкулезных препаратов.



Эритропоэтин (ЕРО)
Лечение эритропоэтином не показано пациентам, которым требуется немедленная коррекция анемии (4-я степень). В этом случае следует рассмотреть возможность гемотрансфузии. Для оценки эффекта лечения следует еженедельно проводить общий анализ крови. Перед началом терапии необходимо добиться достаточного контроля над артериальным давлением, и необходимо наблюдать за ним во время терапии. В любом случае лечение эритропоэтином следует отменить при уровне гемоглобина более 12 г/дл. Эритропоэтин неэффективен при существенном дефиците железа.
<b>Противопоказания</b>
Лечение эритропоэтином следует проводить с осторожностью при наличии следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие лечения, недостаточное лечение или недостаточный контроль над гипертензией</li> <li>• Эпилепсия</li> <li>• Тромбоцитоз</li> <li>• Хроническая печеночная недостаточность</li> <li>• Гиперкалиемия</li> </ul>
<b>Форма выпуска</b>
Эпоэтин альфа, предварительно наполненные шприцы по 10 000 МЕ или 40 000 МЕ/мл, хранить в условиях холодильной цепи (2–8 °С).
<b>Дозировка</b>
Эпоэтин альфа: 150 МЕ/кг три раза в неделю или 450 МЕ/кг один раз в неделю, подкожно или внутривенно.

## 6. Удлинение QT-интервала

**Интервал QT** — расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т. С точки зрения электрофизиологии отражает сумму процессов деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда клеток) и последующей реполяризации (восстановление электрического заряда) миокарда желудочков. Часто этот параметр называют электрическая систола сердца.

Каждое сокращение предсердий и желудочков сердца, обеспечивающее сердечный цикл, отражено на электрокардиограмме. Так, зубец Р на кардиограмме отражает сокращение предсердий, а комплекс QRST – сокращение желудочков. В то же время, интервал QT характеризует атрио-вентрикулярную проводимость, то есть проведение электрического импульса через соединение между предсердиями и желудочками (через АВ-узел).

**Синдром удлинения QT интервала** представляет собой сочетание удлиненного интервала QT на ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (torsade de pointes – «пируэт»). Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти.

**То есть**, это выявляемое на ЭКГ удлинение интервала QT (сердце слишком долго «перезаряжается»). Может вызывать хаотическое сердцебиение, которое при продолжительном беспорядочном течении может привести к смерти. Синдром бывает наследственным и приобретенным.

### Причины:

- электролитный дисбаланс: гипокалиемия (включая неаккуратное использование диуретиков) и гипوماгнемия;
- лекарственные препараты: антиаритмики (прокаинамид, амиодарон), психотропы (галоперидол), антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, (флуоксетин) и трициклики (амитриптилин)), антибиотики (макролиды

(азитромицин, эритромицин), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), противогрибковые препараты: флуконазол, низорал, кетоконазол; ингибиторы циклин зависимых киназ (рибоциклиб, палбоциклиб), а также ПТП: клофазимин, бедаквилин, деламанид.

Удлинение интервала QT также могут вызвать многие противорвотные средства (ондансетрон/гранисетрон, домперидон), метадон и некоторые антиретровирусные препараты, а также генетические факторы и гипотиреоз.

При наличии у пациента клинических симптомов кардиотоксичности (тахикардии, обморока, сердцебиения, слабости или головокружения) необходимо проверить ЭКГ. Следует проверить интервал QT и исключить аритмию.

**Таблица 15. Клиническое ведение пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Удлинение скорректированного QT-интервала на кардиограмме	QTcF 450–480 мс	QTcF 481–500 мс	QTcF $\geq$ 501 мс без симптомов серьезной аритмии	QTcF $\geq$ 501 или изменение на $>60$ мс относительно исходного состояния и один из следующих симптомов: пируэтная тахикардия или полиморфная желудочковая тахикардия, либо симптомы серьезной аритмии#
Действие	Более пристальное наблюдение, ЭКГ не реже одного раза в неделю, пока QTcF не вернется до степени 1 или ниже.  При необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Более пристальное наблюдение, ЭКГ не реже одного раза в неделю, пока QTcF не вернется до степени 1 или ниже.  При необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ.  Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ.  Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов

**При регистрации нескольких ЭКГ в один и тот же день для определения степени следует использовать среднее всех измеренных значений QTcF.**

#### **Анализ и восполнение дефицита электролитов сыворотки:**

- При обнаружении удлиненного интервала QT необходимо определить концентрацию калия (K<sup>+</sup>), ионизированного кальция (Ca<sup>++</sup>) и магния (Mg<sup>++</sup>). Если анализ на ионизированный кальций и магний провести невозможно, следует назначать эмпирическое лечение препаратами магния во всех случаях обнаружения гипокалиемии (низкого содержания калия).
- Нарушения водно-электролитного баланса чаще всего обусловлены рвотой или ди-

ареей. Необходимо оценить тяжесть рвоты и диареи и назначить соответствующее лечение.

- При выявлении 3-й или 4-й степени понижения концентрации калия необходима неотложная медицинская помощь с заместительной терапией и частыми анализами на калий (часто – ежедневно или несколько раз в день), чтобы определить, изменяется ли его концентрация в нужном направлении.

#### **Предлагаемая стратегия ведения:**

- Немедленная отмена всех препаратов, удлиняющих интервал QT. АРВ лечение обычно не отменяют, за исключением случаев, когда состояние пациента очень нестабильно.
  - При 3-й степени – госпитализация, рассмотреть непрерывный контроль ЭКГ. Госпитализировать следует в лечебное учреждение, где имеется возможность лечения пируэтной тахикардии.
  - Провести анализ на электролиты, тактика ведения описана выше.
  - Провести анализ на ТТГ и назначить лечение гипотиреоза при его наличии.
  - По достижении стабильного состояния (интервал QTcF менее 450, электролиты в норме) можно снова назначить важнейшие противотуберкулезные препараты, удлиняющие интервал QT:
1. Если пациент принимает удлиняющие интервал QT препараты, не являющиеся противотуберкулезными, рассмотреть их временную отмену.
  2. Если пациент принимает моксифлоксацин, рассмотреть его замену на левофлоксацин.
  3. Если пациент принимает клофазимин, рассмотреть его отмену, если он не является необходимым для применяемой схемы лечения.
  4. Если пациент принимает бедаквилин, который считается необходимым для применяемой схемы, рассмотреть возможность повторного введения этого препарата в схему лечения при одновременной приостановке применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT (за исключением отмены АРТ, которую, как правило, не приостанавливают при ведении пациентов с удлинением интервала QT).
  5. Если пациент принимает деламамид, который считается необходимым для применяемой схемы, рассмотреть возможность повторного введения этого препарата в схему лечения при одновременной приостановке применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT (за исключением отмены АРТ, которую, как правило, не приостанавливают при ведении пациентов с удлинением интервала QT).

## **7. Поражение зрительного нерва (неврит зрительного нерва)**

**Неврит зрительного нерва** – это воспаление зрительного нерва и представляет собой воспалительный процесс, характеризующийся стремительным снижением остроты зрения на фоне появления скотом (слепых пятен) и изменений восприятия цвета, болезненных ощущений со стороны пораженного глаза.

В соответствии с преимущественной локализацией воспалительного процесса выделяют:

- **Неврит зрительного нерва** (оптический неврит), при котором в воспаление захватывает и диск зрительного нерва. При этом, интрабульбарный неврит может протекать с изолированным поражением диска зрительного нерва (неврит диска зрительного нерва/папиллит).

- **Ретробульбарный неврит** - с преимущественной локализацией воспалительного процесса за глазным яблоком.

Первым симптомом неврита глазного нерва обычно является потеря способности раз-

личать красный и зеленый цвета. Лучшим способом проверки этой способности является тест Ишихары.

**Возможные препараты, которые могут вызвать поражение зрительного нерва из числа противотуберкулезных препаратов: Lzd, E, рифабутин, H, S, и APB препарат диданозин (ddI)**

- Из всех противотуберкулезных препаратов линезолид с большим отрывом является самой распространенной причиной неврита глазного нерва.
- Пациенты с диабетом подвержены повышенному риску неврита оптического нерва. Ведение таких пациентов должно включать в себя в качестве профилактической меры пристальный контроль концентрации глюкозы. Пациенты на поздней стадии болезни почек также подвержены повышенному риску неврита оптического нерва.
- Формальная оценка остроты зрения у маленьких детей может быть затруднена, и следует использовать скрининговые исследования, соответствующие возрасту пациента. Остроту зрения также можно оценить по слежению за объектами, особенно при использовании ярких предметов или игрушек. К симптомам снижения остроты зрения у детей могут относиться столкновения со стенами или другими предметами, спотыкание и неспособность схватить или найти предметы.

**Таблица 16. Клиническое ведение пациентов с поражением глазного нерва в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Поражение глазного нерва	Бессимптомное; только клинические или диагностические наблюдения	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: 20/40 [6/12] или лучше	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: Хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше, чем 20/200 [6/60]	Слепота пораженного глаза: 20/200 [6/60] или хуже
Действие	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Препарат, подозреваемый в качестве причины НЯ (линезолид или этамбутол), повторно не назначать.
- Направить пациента к офтальмологу для немедленного обследования и ведения.
- Состояние при неврите глазного нерва, как правило, улучшается после отмены вызвавшего его препарата, если неврит удастся достаточно рано купировать.
- Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.

## 8. Повышение уровня печеночных ферментов (гепатотоксичность, лекарственное поражение печени)

**Лекарственное поражение печени (ЛПП)** – это самое катастрофическое последствие среди разнообразных нежелательных реакций противотуберкулезных препаратов, жизненно важная проблема для пациентов, врачей, регуляторных органов и фармацевтов, которая в итоге приводит к прерыванию химиотерапии, развитию лекарственной устойчивости, тяжелому повреждению печени и даже смерти больных ТБ [31].

**Симптомы включают:** немотивированную слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита; боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье; желтуху, потемнение мочи, светлый стул; геморрагический синдром (экхимозы, кровоточивость мест инъекций, носовые, желудочно-кишечные кровотечения); признаки острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ).

**Ключевым в диагностике и тактике ведения ЛПП является лабораторное обследование, включающее оценку степени и характера нарушений печеночных тестов. Выделяют следующие лабораторные синдромы:**

- 1) синдром цитолиза (повышение в крови уровня АЛТ и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), общего и прямого билирубина) — отражает степень повреждения гепатоцитов;
- 2) синдром холестаза (повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, прямого билирубина) — отражает нарушение экскреторной функции печени;
- 3) синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение протромбинового индекса (ПИ), удлинение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО), снижение уровня альбумина) — отражает нарушение синтетической функции печени;
- 4) иммуновоспалительный синдром: повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов сыворотки, иммуноглобулинов, неспецифических маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), появление в крови аутоантител - к ДНК, гладкомышечным волокнам, микросомам.

Самыми распространенными и значимыми для лечебной тактики являются синдромы цитолиза и холестаза. Наиболее важными индикаторными параметрами этих синдромов служат уровни соответственно АЛТ и ЩФ.

Критерии, предложенными The American Thoracic Society (ATS) для определения **показаний к прекращению приема ПТП:**

- повышение уровня АЛТ в 5 раз и более от верхней границы нормы ( $\geq 5N$ ) при отсутствии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье),
- либо в 3 раза и выше от верхней границы нормы ( $\geq 3 N$ ) при наличии таковых.

С целью четкого исключения данного феномена Международной группой экспертов по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени в 2011 г. предложены новые критерии лабораторной диагностики ЛПП: повышение АЛТ  $\geq 5 N$ , либо  $\geq 3 N$  в сочетании с одновременным повышением общего билирубина (ОБ) в 2 раза и более от верхней границы нормы; повышение уровня ЩФ  $\geq 2 N$ , особенно с одновременным повышением других показателей холестаза - гамма-ГТ, 5-нуклеотидазы.

**Возможные препараты, которые могут вызвать повышение уровня печеночных ферментов из числа противотуберкулезных препаратов: Z, H, Cfx, Bdq, FQ, Amx/Clv**

**Другие возможные причины: вирусный гепатит (А, В, С), NVP, многие другие препараты, алкоголь**

- Легкое повышение ферментов печени (особенно в исходном состоянии) может быть сопряжено с ТБ, а не являться нежелательным эффектом терапии.
- Гепатотоксичность, вызванная лекарствами, как правило исчезает после отмены подозреваемого препарата.
- При сопутствующей ВИЧ-инфекции причиной гепатотоксичности может служить котримоксазол.
- Гепатотоксичность невирапина (NVP) обычно возникает вскоре после начала его приема и сопровождается гриппоподобными симптомами, с сыпью или без таковой. Она также может проявиться поздно в виде изолированного гепатита без системных симптомов. Пациентам, перенесшим гепатотоксичность, NVP не следует назначать повторно.
- Хронический алкоголизм является важной причиной гепатотоксичности у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

**Таблица 17. Клиническое ведение пациентов с повышенным уровнем ферментов печени в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
АЛТ	> ВГН* – 3,0 × ВГН	> 3,0 – 5,0 × ВГН	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
АСТ	> ВГН – 3,0 × ВГН	> 3,0 – 5,0 × ВГН	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
Действие	Продолжать лечение по прежней схеме. Пациентов необходимо наблюдать до исчезновения (возврата к исходному значению) или стабилизации повышения уровня АСТ/АЛТ.	Продолжать лечение по прежней схеме. Пациентов необходимо наблюдать до исчезновения (возврата к исходному значению) или стабилизации повышения уровня АСТ/АЛТ.	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных; еженедельное проведение ФПП. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных; еженедельное проведение ФПП. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.

ВГН\* – верхняя граница нормы

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Возобновление противотуберкулезной терапии после возврата уровня ферментов печени к исходному уровню. Применение противотуберкулезных препаратов следует возобновлять последовательно, добавляя каждый следующий препарат каждые 3–4 дня. Наименее гепатотоксичные препараты следует добавлять первыми, контролируя результаты функциональных проб печени после каждого нового препарата.
- Следует рассмотреть вариант окончательной отмены препарата, для которого НЯ наиболее вероятны, если он не является необходимым для данной схемы. Это часто справедливо для пиразинамида, если исходя из истории болезни его эффективность менее вероятна. Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.



- Если алкоголь считается фактором, способствующим гепатотоксичности, то для того, чтобы помочь пациенту воздерживаться от алкоголя, может потребоваться лечение алкоголизма.
- При невозможности подобрать оптимальной схемы лечения при увеличении печеночных ферментов более чем в три раза следует отменить

## 9. Гипокалиемия и гипомагниемия

**Гипокалиемия** - пониженная концентрация ионов калия в крови. когда этот уровень составляет 3,5 ммоль/л или ниже.

Вместе с тем данный показатель не всегда отражает истинный дефицит K<sup>+</sup>. Есть ряд причин, почему чувствительность теста на определение уровня калия в крови в качестве скрининг-теста не выше 80%, а специфичность еще меньше.

Во-первых, утренняя гипокалиемия может маскироваться ортостатическим подъемом уровня калия, что является физиологической реакцией.

Во-вторых, даже недолгое, тем более продолжительное наложение жгута перед венепункцией, массаж предплечья и традиционное сжимание-разжимание кулака для усиления венозного оттока и наполнения подкожных вен, неизбежно повышают концентрацию калия в венозной крови данной конечности, в связи с чем легкая гипокалиемия нивелируется.

В-третьих, больные, страдающие артериальной гипертензией, часто практикуют низкосолевую, обогащенную калием диету, что также маскирует гипокалиемию.

Среди разнообразных **симптомов гипокалиемии** чаще всего отмечают психоэмоциональную лабильность и неуравновешенность, мышечную слабость и быструю физическую истощаемость, одышку, полиурию, диарею или запор, метеоризм, страбизм, повышенное или низкое артериальное давление, тахикардию или брадикардию, аритмию, боль и судороги в икрах, снижение сухожильных рефлексов и дрожание рук, парестезии, транзиторные парезы и даже параличи конечностей.

Очевидно, что перечисленные и другие жалобы и симптомы, сопровождающие снижение уровня циркулирующего K<sup>+</sup>, неспецифичны, и это дает основание говорить не о клинической картине гипокалиемии, а о многочисленных клинических масках. Самыми частыми фантомами являются кардиальный синдром, психоэмоциональные и нейромиопатические синдромы, синдром полиурии-полидипсии, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет.

**Практически постоянно гипокалиемия сопровождается нарушением частотных, объемных и других характеристик работы сердца, но прежде всего аритмией, часто тяжелой, вплоть до фибрилляции желудочков.**

Необходимо подчеркнуть, что субклиническая и манифестная гипокалиемия в клинической практике очень распространены, но часто остаются нераспознанными. Причиной серьезных затруднений при распознавании синдрома гипокалиемии служит многообразие ее клинических проявлений, их вариабельность и динамичность, в связи с чем гипокалиемия убедительно имитирует различную системную и органную патологию.

**Трудность диагностики усугубляют** относительно низкая чувствительность и недостаточная специфичность теста на определение концентрации калия в крови, хотя этот тест является основным, точнее единственным, методом верификации диагноза гипокалиемии. Врач любой специальности должен постоянно помнить, что гипокалиемия часто бывает ятрогенной, может маскироваться под многие заболевания и клинические ситуации, а также о том, что это нарушение

гомеостаза может быть жизнеугрожающим, особенно у пожилых пациентов с кардиологическими заболеваниями

Среди лекарственных средств, вызывающих гипокалиемию, основное место занимают

диуретики. К стимулирующим экскрецию калия диуретикам, блокирующим реабсорбцию натрия в проксимальных отделах нефрона, относятся:

- Тиазидные диуретики
- Петлевые диуретики
- Осмотические диуретики

Тайный прием диуретиков или слабительных (или их вместе) – частая причина хронической гипокалиемии, наблюдающейся у пациентов, одержимых идеей похудения, и у медицинских работников, имеющих доступ к рецептурным препаратам.

К другим средствам, способным вызывать гипокалиемию, относятся:

- Амфотерицин В
- Антипсевдомонадные пенициллины (например, карбенициллин)
- Пенициллин в высоких дозах
- Теофиллин (острая и хроническая интоксикация)

Возможные противотуберкулезные препараты вызывающие гипокалиемию: Cm, Km, Am, S и APB препарат тенофовир (TDF).

В итоге перечисленные симптомы и синдромы должны настораживать врача в отношении гипокалиемии и служить поводом к проведению лабораторного скрининга.

**Таблица 18. Степени тяжести гипокалиемии**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипокалиемия	3,4–3,0 ммоль/л	2,9–2,5 ммоль/л	2,4–2,0 ммоль/л, или требуется интенсивная заместительная терапия либо госпитализация	< 2,0 ммоль/л, либо аномальный уровень калия с парезом, кишечной непроходимостью или угрожающей жизни аритмией
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проверить уровень магния в сыворотке, при необходимости проводить замещение.	Приступить к активной заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проводить заместительную терапию препаратами магния по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.

- Составы препаратов хлорида калия для приема внутрь в разных странах и у разных производителей различаются. В условиях ограниченности ресурсов распространены версии с замедленным высвобождением. Количество калия часто отличается от дозировки таблетки. Так, в таблетке препарата Slow-K массой 200 мг содержится 8 мэкв калия.

- Пероральные препараты калия и магния следует принимать за 2 часа до или через 4–6 часов после приема фторхинолонов, так как они могут помешать всасыванию фторхинолонов.

- Препараты калия для приема внутрь могут вызвать тошноту и рвоту. Препараты магния для приема внутрь могут вызвать диарею.

- Следует рекомендовать получать калий с пищей. Хорошими источниками являются бананы, апельсины и помидоры.

Перерасчет дозы калия в ммоль при использовании аспаркама: одна таблетка аспаркама содержит 175 мг. калия, при назначении по 2 таблетки 3 раза в день суточная доза составит 1,05г., что соответствует 14,07 ммоль.

**Таблица 19. Заместительная терапия препаратами калия**

Концентрация калия (ммоль/л)	Дозировка	Частота контроля
> 3,4	Отсутствует	Ежемесячно
3,3–3,4	Общая доза 40 ммоль п/о, разделенная на 2–3 приема в день	Ежемесячно
2,9–3,2	Общая доза 60–80 ммоль п/о, разделенная на 3 приема в день	Еженедельно
2,7–2,8	60 ммоль п/о каждые 8 часов	1–2 дня
2,5–2,6	80 ммоль п/о каждые 8 часов	Ежедневно
< 2,5	10 ммоль/ч в/в и 80 ммоль п/о каждые 6–8 часов	Через 1 час после инфузии, каждые 6 часов с в/в заместительной терапией

**Примечание:** для приготовления обычного раствора хлорида калия берется 40 ммоль (3 ампулы) на 1 л 0,9% раствора натрия хлорида, вводится в течение 4 часов. Не превышать скорость введения 10 ммоль/час (250 мл/час). 10% раствор хлорида калия (100мг/мл) в ампулах = 1г на ампулу = 13.4 ммоль. Хлорид калия с контролируемым высвобождением в таблетка по 600мг = 8ммоль/ (если форма выпуска в таблетках).

**Гипомагниемия** или гипомагниезия - снижение концентрации магния в сыворотке крови. Снижение общей концентрации магния в плазме <0,65 ммоль/л.

**Причины:**

- 1) недостаточное поступление — диета с низким содержанием магния, длительное парентеральное питание препаратами с недостаточным содержанием Mg<sup>2+</sup>;
- 2) нарушение всасывания Mg<sup>2+</sup> из желудочно-кишечного тракта — хронические нарушения пищеварения и всасывания (особенно в области тонкого кишечника), длительный прием ингибиторов протонной помпы;
- 3) чрезмерная потеря магния — через почки: врожденные тубулопатии (синдром Гиттельмана, синдром Барттера, изолированная гипомагниемия с гипокальциурией либо нормальной кальциурией, семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и/или нефрокальцинозом, гипомагниемия с вторичной гипокальциемией, мутация активирующая кальциевый рецептор) или приобретенные (первичный гиперальдостеронизм, хронический алкоголизм, гиперкальциемия, гипокалиемия, диуретики, аминогликозиды, цисплатин, амфотерицин В, циклоспорин, такролимус, петлевые и осмотические диуретики, фаза полиурии после острого некроза почечных канальцев либо после устранения препятствия на пути оттока мочи); с жидкостями организма (свищи);
- 4) перемещение Mg<sup>2+</sup> из внеклеточного пространства — во время интенсивного лечения диабетического кетоацидоза, синдром «голодных костей» после хирургического лечения гиперпаратиреоза, синдром возобновленного кормления, активация симпатической нервной системы, хронический алкоголизм, острый панкреатит (депонирование в местах некроза жировой ткани).

Гипомагниемия чаще всего свидетельствует о сниженном общем количестве магния в организме, но может наблюдаться у людей с нормальным или даже увеличенным его

запасом. Нормальная концентрация магния не исключает недостаточности магния. Большая часть сосредоточена в костях в виде солей магния: фосфатов и бикарбоната, если возникает острый недостаток магния, кости, как «хранилище» начинают отдавать запасы.

**Симптомы гипوماгнемии** — неспецифические. Чаще всего — это метаболические нарушения (гипокальциемия и гипокалиемия, резистентные к лечению, гипофосфатемия), нарушения сердечного ритма (дополнительные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков), нервно-мышечные симптомы (тремор конечностей и языка, явная и скрытая тетания, гипотония мышц, в частности, дыхательных). На ЭКГ может наблюдаться удлинение интервала QT, уплощение зубца T и зубец U. Хроническая легкая форма гипوماгнемии чаще проявляется у людей с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

**Следует помнить**, что одним из главных проявлений магниевых дефицита является стойкая гипокалиемия, устранение которой следует начинать с коррекции уровня магния в организме.

**Таблица 20. Клиническое ведение гипوماгнемии в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипомагниемия	0,70–0,60 ммоль/л	0,59–0,45 ммоль/л	0,44–0,30 ммоль/л	< 0,30 ммоль/л
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами магния внутрь.	Приступить к активной заместительной терапии препаратами магния внутрь.	Приступить к заместительной терапии препаратами магния в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами других электролитов по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами магния в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами других электролитов по мере необходимости.

**Таблица 21. Заместительная терапия препаратами магния**

Концентрация магния (ммоль/л)	Суммарная суточная доза	Частота контроля
> 0,70 или более	Отсутствует	
0,60–0,70	1000–1200 мг	Ежемесячно
0,45–0,59	2000 мг	1–7 суток
< 0,45	3000–6000 мг	Ежедневно

**Примечание:** если доза препарата выше 2000 мг обычно вводятся внутривенно или внутримышечно. Для приготовления инфузий берется 2 г сульфата магния на 100 мл или 4 г на 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Не превышайте скорость введения инфузии 150 мг/мин (2 г на 100 мл вводятся в течение более одного часа и до двух часов, 4 г на 250 мл вводятся более двух и до четырех часов).

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Часто контролировать концентрацию калия, магния и кальция в сыворотке крови при рвоте/диарее, а также у пациентов, получающих инъекционные препараты.
- Пациентов с рвотой и диареей проверять на наличие симптомов обезвоживания. Немедленно приступить к пероральной или внутривенной регидратации, продолжать до восстановления объема плазмы крови.
- Восполнять дефицит калия и магния.
- Гипокалиемия может трудно поддаваться коррекции, если одновременно не проводится коррекция гипомагниемии.
- При невозможности проверки концентрации магния в сыворотке назначать эмпирическую заместительную терапию магния глюконатом 1000 мг перорально 2 раза в день во всех случаях гипокалиемии.
- Во всех случаях выявления нарушений электролитного баланса сыворотки крови (1–4 степени) как можно скорее зарегистрировать электрокардиограмму, затем проводить ЭКГ еженедельно, пока концентрация калия и других электролитов не придет в норму.
- У пациентов с признаками удлинения интервала QT на фоне гипокалиемии 2-й или более высокой степени отменить препараты, удлиняющие интервал QT.

## 10. Гипотиреоз

**Гипотиреоз** – распространенная эндокринная патология, проявляющаяся снижением функций щитовидной железы и резким уменьшением количества вырабатываемых ей гормонов. Заболевание может быть обусловлено недостатком йода и селена, снижением секреторной активности щитовидки или недостаточной секрецией гормонов гипоталамо-гипофизарной системы.

**Для гипотиреоза характерны такие симптомы:**

- Тиреомегалия (увеличение щитовидной железы)
- слабость, апатия, усталость;
- постоянная сонливость днем и бессонница ночью;
- необоснованный набор веса;
- сухость и дряблость кожи, выпадение волос;
- частые запоры;
- ухудшение аппетита;
- нарушения менструального цикла;
- у мужчин, и у женщин происходит снижение полового влечения;
- судороги.

Данные проявления являются типичными, но гипотиреоз может протекать в субклинической форме и не иметь такой яркой картины.

- Влияние на эндокринную систему может проявляться в виде подавления выработки тиреоидных гормонов (тиоамиды, ПАСК), модулирования уровня антидиуретического гормона, активности ренин-ангиотензин альдостероновой системы, пара-

тиреоидного гормона (капреомицин), глюкокортикоидов (изониазид), инсулина (фторхинолоны, изониазид), половых гормонов (изониазид, тиоамиды). Детальные механизмы данных реакций не изучены.

- Из противотуберкулезных препаратов Протионамид/Этионамид (Pto/Eto) и ПАСК (PAS) оказывают непосредственное токсическое действие на щитовидную железу, мешая синтезу ее гормонов. Частота возникновения гипотиреоза точно неизвестна, однако он, вероятно, более распространен, чем принято считать. Из АРВ препаратов влияет ставудин (d4T).
- Симптомы у пациентов могут возникнуть уже через несколько недель после начала приема соответствующих препаратов.
- При первичном гипотиреозе диагноз подтверждается при уровне ТТГ сыворотки, меньшем 10,0 мЕ/л, что указывает на подавление синтеза гормонов щитовидной железы. Какие-либо другие тесты функции щитовидной железы (напр., свободный Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub>) для постановки диагноза и контроля лечения не нужны.
- Есть данные о том, что у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией субклинический гипотиреоз может вызываться некоторыми препаратами АРТ, особенно ставудином (d4T).
- Гипотиреоз может приводить к удлинению интервала QT. При выявлении гипотиреоза следует проверить ЭКГ и в случае обнаружения удлиненного интервала QT или аритмии направить пациента на госпитализацию и соответствующее лечение.

**Таблица 22. Клиническое ведение гипотиреоза в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипотиреоз	Бессимптомное течение; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательства не показаны	Имеются симптомы; показана заместительная терапия гормонами щитовидной железы; ограничения инструментальных действий по самообслуживанию	Тяжелые симптомы; ограничение инструментальных действий по самообслуживанию; показана госпитализация	Угрожающие жизни последствия; показано немедленное вмешательство
Действие	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов.	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов. Назначить тироксин.	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов. Назначить тироксин.	Отменить противотуберкулезные препараты. Назначить тироксин.

**Предлагаемая стратегия ведения:**

- Большинству взрослых пациентов с гипотиреозом требуется 100–150 мкг левотироксина в день.
- Молодым здоровым взрослым пациентам можно начинать лечение с дозы 75–100 мкг в день.
- Пациентам старшего возраста следует начать лечение с дозы 50 мкг в день.
- Пациентам с существенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – с дозы 25 мкг в день.
- У детей тироксин выводится из организма быстрее, чем у взрослых, поэтому суточные дозы при заместительной терапии могут быть выше.



- Дети (4–15 лет): 4 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг), дети (1–3 года): 10–15 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг).
- Контролировать ТТГ каждые 1–2 месяца, увеличивать дозу на 25–50 мкг, пока уровень ТТГ не придет в норму. У пожилых пациентов и пациентов с болезнями сердца дозу следует корректировать медленнее.
- При отмене этионамида/протиноамида или PAS гипотиреоз обратим. Как следствие, заместительную терапию гормонами щитовидной железы можно прекратить через несколько месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ.

## 11. Снижение слуха (лекарственная ототоксичность)

**Ототоксичные препараты** - медикаменты, отрицательно влияющие на слух и работу вестибулярного аппарата. Ототоксическое действие могут оказывать многие лекарственные средства.

По данным ВОЗ «Инвалидизирующей» называется потеря слуха в слышащем лучше ухе, превышающая 35 децибел (дБ). Потеря слуха может быть легкой, умеренной, тяжелой или глубокой. Она может развиваться в одном или обоих ушах и затруднять слуховое восприятие разговорной речи или громких звуков.

Понятие «тугоухости» применяется по отношению к людям с потерей слуха, варьирующейся в пределах от легкой до тяжелой. В современном мире производится огромное количество различных медицинских препаратов. Многие из них могут принести не только пользу организму, но и нанести значительный вред.

**Кроме противотуберкулезных инъекционных препаратов существуют целые группы медицинских препаратов, пагубно влияющих на слух и работу вестибулярного аппарата.**

Если у пациентов есть нарушение слуха, тогда, наиболее вероятным становится не усугубление тугоухости, а развитие вестибулярных расстройств.

**Ототоксичный препарат, вызывает следующие признаки:**

- нарушение работы вестибулярного аппарата;
- появление шума или звона в ушах;
- головокружение при ходьбе или резкой смене позы;
- неустойчивость походки;
- возникновение сложности при фокусировании взгляда;
- произвольное движение глаз (нистагм);
- ухудшение способности слышать высокочастотные звуки, неразборчивость женской и детской речи;
- снижение слуха на оба уха.

Важно отметить, что появление вышеперечисленных признаков может по времени не совпадать с приемом препарата. Часто наблюдается «отсроченность симптомов», т. е. когда симптомы тугоухости начинают проявляться через определенный временной промежуток после курса лечения.

В развитых странах применение лекарств, которые имеют ототоксическое действие, разрешается лишь при условии мониторинга концентрации лекарства в сыворотке крови и слуха (особенно - высоких частот (8-20 кГц), что позволяет выявить ранние стадии ототоксичного поражения). Аудиометрия в традиционном диапазоне 125 Гц - 8 кГц и отоакустическая эмиссия позволяют выявить ототоксичный эффект значительно позже.

Таблица 23. Ототоксичные препараты

Группа ЛС	Ототоксический эффект
НПВС (диклофенак натрия, индометацин, ибупрофен)	Нарушают циркуляцию крови в капиллярах внутреннего уха, приводят к временному снижению слуха.
Гликопептиды (ванкомицин, тейкомицин)	Вызывает снижение слуха при внутривенном введении, ухудшают восприятие звуков высокой частоты.
Аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, амикацин, гентамицин)	Негативно влияет на внутреннее ухо, причем одни из них повреждают в первую очередь спиральный орган, что клинически проявляется сенсоневральной тугоухостью различной степени выраженности вплоть до глухоты и шумом в ушах, другие – вестибулярные структуры лабиринта, что приводит к выраженному системному головокружению, атаксии, угнетению вестибулярной функции лабиринтов.
Контрацептивы	Ухудшают состав крови во внутреннем ухе, тем самым вызывая повышенное тромбообразование.
Диуретики (фуросемид, этакриновая кислота)	Нарушают баланс натрия и калия в жидкости, заполняющей улитку внутреннего уха.
Макролиды	В больших дозах оказывает ототоксическое действие, после отмены проходит
Тетрациклины	Вызывает нарушение вестибулярного аппарата
Психотропные препараты (антидепрессанты и транквилизаторы)	Оказывают ототоксическое действие
Противопухолые препараты (винкристин, цисплатин)	Оказывают ототоксическое действие
Полимиксины	Препараты из этой группы применяются местно в виде капель в уши при отсутствии перфорации барабанной перепонки. Способны вызвать полную глухоту.
Противомикробные (фурадонин)	Оказывают ототоксическое действие

Лечащий врач должен знать обо всех лекарственных средствах, которые принимает пациент, в т.ч. назначенных другими специалистами, отпускаемых без рецепта, а также о пищевых добавках. Желательно опросить пациента о характере питания и употреблении алкоголя.

#### Источники получения информации по взаимодействиям препаратов в онлайн-режиме:

- Справочник Vidal [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru) - проверка лекарственного взаимодействия производится только для активных веществ лекарственных средств. При выборе нужного активного вещества в списке по алфавиту вы получаете перечень наиболее вероятных взаимодействий для данного активного вещества.
- <https://checkmed.info/> - данный сервис произведет первоначальный анализ взаимного влияния лекарственных препаратов и проинформирует о совместимости лекарств и возможных нежелательных эффектах от их одновременного применения.
- <https://kiberis.ru/> - это экспертная система на основе искусственного интеллекта для

диагностики и персонализированной терапии, подбора аналогов лекарств, проверки безопасности назначений и автозаполнения медкарты. Установки не требуется.

- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> - предоставляется информация о взаимодействии АРВ препаратов с другими лекарствами
- <https://checkmedicament.tk/> - данный сервис поможет быстро произвести первоначальный анализ взаимного влияния медицинских препаратов, информируя о возможных побочных эффектах. Есть бот в Telegram по имени CheckMedicamentBot, чтобы выполнять проверку прямо в мессенджере.
- <https://combomed.ru/> - сервис проверки совместимости и определения безопасных комбинаций лекарственных средств. Проверка производится по базе справочников лекарств: Видаль, РЛС, Drugs.com, «Лекарственные средства».
- <https://medvisor.ru/medicine/interaction/> - сервис предназначен для проверки совместимости различных препаратов и действующих веществ.
- <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-6/glava-5-vzaimodejstviya-lekars/> - компендиум лекарственных средств
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> - информация о взаимодействии по препаратам на английском языке.
- [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html) - информация о взаимодействии по препаратам на английском языке.
- <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker> - информация о взаимодействии по препаратам на английском языке.
- <http://healthlibrary.brighamandwomens.org/Library/DrugReference/DrugInteraction/> - информация о взаимодействии по препаратам на английском языке.
- <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> - информация о взаимодействии по препаратам на английском языке.

---

## Раздел V: Определение причинно-следственной связи

---

Для того чтобы прийти к объективному заключению при определении реальной опасности подозреваемого лекарственного средства (ЛС), врач должен установить причинно-следственную связь между клиническими проявлениями нежелательных явлений и клинико-фармакологической характеристикой ЛС.

**Оценка причинно-следственной связи (ПСС) между развитием нежелательных явлений/реакций и приемом лекарственного препарата** – определение вероятности того, что принимаемый лекарственный препарат явился причиной развития выявленной нежелательной реакции или явления. Определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) неблагоприятной побочной реакции с лекарственным средством (ЛС) необходимо для решения вопроса о силе и качестве «сигнала» о НПР и является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о нежелательных явлениях.

Субъективность оценки в суждениях можно уменьшить, если в оценке принимают участие разные специалисты - лечащий врач, клинический фармаколог, узкие специалисты и т.д.

Результаты проведения мониторинга безопасности препарата на этапе его клинических исследований помогают сформировать представление о развитии возможных нежелательных явлений и реакций в дальнейшей практике применения препарата. Вместе с тем информация, полученная при проведении клинических исследований, ввиду их специфичности не может быть полной относительно развития разных типов нежелательных явлений и реакций. В связи с этим оценка сигналов по безопасности является неотъемлемой частью рутинной практики фармаконадзора и играет важную роль в обеспечении новой информацией о рисках, связанных с применением ЛС.

Как правило, для формирования сигнала необходимо более одного сообщения, однако стоит помнить, что даже один хорошо описанный случай с подтвержденной высокой причинно-следственной связью может привлечь внимание, особенно при развитии тяжелой нежелательной реакции.

**Сигнал** определяется как информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием ЛС и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, которая ранее была неизвестна или не полностью задокументирована.

Процесс управления сигналом состоит из этапов выявления, валидации, анализа сигнала, оценки, выработки рекомендаций и оповещение общественности о вновь выявленной информации по безопасности [12]. Оценка сигнала состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу, то есть направлена на изучение всех доступных доказательств причинно-следственной связи между НЯ и подозреваемым ЛС.

На практике часто для оценки степени достоверности взаимосвязи используют стандартную классификацию ВОЗ и шкалу Нارانжо.

**Нет единого золотого стандарта алгоритма/метода оценки ПСС.**

**Таблица 24. Инструменты оценки ПСС**

Экспертная оценка	Алгоритмы	Вероятностные (логистические) методы
WHO-UMC метод (1995)	Байесовский вероятностный метод (1763)	Австралийский метод
Wilholm et al. метод (1984)	Bradford Hill Criteria (1965)	
	Karch and Lasagna метод (1977)	BARDI (Байезианский диагностический инструмент)
	Cramer et al. метод (1979)	
	Naranjo et al. метод (1981)	
	CIOMS/RUCAM метод (1994)	
	Koh et al. (2008)	

Таблица 25. Шкала ВОЗ по определению степени достоверности

Степень достоверности	Критерии оценки
<b>1. Определенная</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- соотношение во времени указывает на связь (необходимо знать дату приема ЛС и дату наступления явления)</li> <li>- отсутствие других очевидных причин (например, сопутствующее заболевание, прием других лекарственных средств, если это неизвестно, явление нельзя включать в данную категорию)</li> <li>- проявления регрессируют после отмены ЛС, с отменой препарата, симптомы ослабевают (необходимо знать дату отмены ЛС и за какой период времени у пациента улучшилось состояние)</li> <li>- симптомы возвращаются после возобновления препарата или приема полной дозы (то же самое явление наступило, после повторного назначения того же самого ЛС, без приема других ЛС, если это неизвестно, явление нельзя включать в данную категорию)</li> </ul>
<b>2. Вероятная</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- соотношение во времени указывает на связь (необходимо знать дату приема ЛС и дату наступления явления)</li> <li>- отсутствие других очевидных причин (например, сопутствующее заболевание, прием других лекарственных средств, если это неизвестно, явление нельзя включать в данную категорию)</li> <li>- проявления регрессируют после отмены ЛС, с отменой препарата, симптомы ослабевают (необходимо знать дату отмены ЛС и за какой период времени у пациента улучшилось состояние)</li> <li>- неизвестная ответная реакция на повторное назначение ЛС (препарат повторно не назначался или результат неизвестен)</li> </ul>
<b>3. Возможная</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- соотношение во времени указывает на связь</li> <li>- проявление можно объяснить имеющейся патологией или приемом других ЛС</li> <li>- информация об отмене препарата отсутствует или неясна</li> <li>- проявления возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом ЛС</li> <li>- присутствуют другие факторы (ЛС, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения и дают дополнительные объяснения</li> <li>- явление или отклонение в лабораторном тесте с временем до приема препарата, которое делает связь маловероятной (но не невозможной)</li> </ul>
<b>4. Сомнительная (Маловероятная)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- проявления возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом ЛС</li> <li>- присутствуют другие факторы (ЛС, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения и дают дополнительные объяснения</li> <li>- явление или отклонение в лабораторном тесте с временем до приема препарата, которое делает связь маловероятной (но не невозможной)</li> </ul>
<b>5. Условная (Неклассифицированная)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- явление, которое произошло, трудно оценивать и недостаточно данных для его должной оценки</li> <li>- необходимы дополнительные данные</li> <li>- данные для оценки ожидаются или проверяются, или же эти данные в настоящее время анализируются</li> </ul>
<b>6. Не подлежащая классификации</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- для оценки недостаточно данных</li> <li>- невозможно оценить явление из-за противоречивой или несогласованной информации</li> <li>- данные не могут быть дополнены или проверены</li> </ul>

**Таблица 26. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи НПР**

№	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?*	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

\*Неблагоприятная побочная реакция

Категории степеней достоверности взаимосвязи по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

определенная..... 9 и более баллов

вероятная ..... 5-8 баллов

возможная..... 1-4 балла

сомнительная..... 0 и менее баллов



Таблица 27. Определение СД ПСС с помощью алгоритма Karch F.E., Lasagna L.

Стандартные вопросы	Стандартные ответы	Баллы
	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Предшествующая информация	Хорошо известная НПР	2
	Имелись отдельные сообщения о НПР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация,	-1
	свидетельствующая против связи	
Результат отмены препарата	Регресс симптомов НПР	2
	НПР персистирует	-2
	Препарат не отменяли, улучшение НПР	1
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как НПР необратима	0
	Регресс НПР (подозрение на развитие толерантности)	1
Результат повторного назначения подозреваемого препарата	Возобновление НПР	3
	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости НПР	0
Альтернативные причины возникновения НПР	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	- каких-либо факторов, например, заболеваний	1
	- доказательств, например, уровень препарата в крови	1

Категорию СД ПСС определяют по суммарному числу баллов:

маловероятная ..... 0 и менее баллов

условная..... 1-3 балла

возможная..... 4-5 баллов

вероятная ..... 6-7 баллов

определенная.....8 и более баллов

В странах Европейского Союза используется упрощенная классификация, именуемая «система АВО», при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи лекарства и препарата (табл.28).

Таблица 28.

<b>А</b>	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.
<b>В</b>	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.
<b>О</b>	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).

Несмотря на имеющиеся различия в классификациях, используемых в Национальных центрах по контролю безопасности лекарств, ВОЗ и странах ЕС, процедуры в определении степени достоверности в значительной степени сходны.

Предложенная **Benichou модель-схема** определения взаимосвязи лекарства с возникшей нежелательной реакцией, основана на учете этиологических и диагностических признаков. Речь идет о постановке диагноза - «заболевание, вызванное препаратом». В этой схеме-модели присутствуют:

- постановка диагноза предполагаемого заболевания лекарственного происхождения (например, поражение печени);
- клинические проявления этого заболевания;
- степень тяжести;
- этиология (возможные причины его появления);
- доказательства причастности лекарства;
- учет хронологического фактора;
- меры коррекции «заболевания, вызванного препаратом», лечение.

Значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов явлений, и поэтому сходные ответы на один и тот же вопрос в разных случаях неравнозначны. Например, глухота, вызванная ацетилсалициловой кислотой, обычно носит транзиторный характер, а вызванная антибиотиками аминогликозидного ряда - необратима.

К недостаткам стандартизированных подходов можно отнести то, что, они малоэффективны при выявлении взаимосвязи НЯ с новым оригинальным препаратом, так как отрицательный ответ на вопрос «является ли наблюдаемая НЯ известной и были ли ранее сообщения о таких явлениях» сразу снижает значимость такого методического подхода.

Определение степени достоверности взаимосвязи по этиологическому и диагностическому признакам, при котором выстраивается модель «заболевание, вызванное препаратом», тоже не может быть применима ко всем случаям НЯ. Но, несмотря на указанные недостатки, данный метод оценки сообщений о НЯ может быть практически значим.

#### **Явления, которые трудно отнести в определенную категорию:**

##### **• Смерть**

Взаимосвязь со смертью нельзя кодировать как вероятную или определенную, поскольку в этом случае увидеть эффект отмены или повторного назначения лекарственного средства невозможно. Если временная взаимосвязь является приемлемо возможной и другие причины можно исключить, взаимосвязь со смертью следует кодировать

как возможную. Если время до наступления явления не является приемлемо возможным и другие причины являются очевидными, в таком случае взаимосвязь следует кодировать как сомнительную. В случае сомнений такую взаимосвязь следует кодировать как неклассифицируемую и ее можно повторно оценить как группу после эпидемиологического анализа.

- **Инфаркт миокарда**

Многие пациенты выздоравливают после этого явления в процессе эволюции заболевания, и, за очень редкими исключениями, выздоровление не является реакцией на отмену лекарственного средства. Таким образом, результат «отмены» не является значимым. Для отдельного явления реакция такого типа может кодироваться как «неклассифицируемая». В случае сочетания схожих явлений этот вопрос помогает прояснить эпидемиологическая оценка, как это описано для случаев смерти.

- **Инсульт**

Некоторые пациенты выздоравливают полностью, некоторые частично, у некоторых остается серьезная степень инвалидности, и некоторые умирают. Все эти конечные результаты являются частью естественной истории болезни, и их невозможно проверить путем отмены лекарственного средства. Явление такого типа следует кодировать как неклассифицируемое, используя тот же подход, как и в случае смерти.

- **Острый некроз печени, требующий трансплантации**

Здесь отмена (и конечно, повторное назначение) лекарственного средства также не имеет значения, поскольку невозможно оценить эффект отмены или повторного назначения на тот же орган. Отдельный случай следует кодировать как возможный, если другие причины можно исключить и время до наступления явления является невозможным,

или же как неклассифицируемый в случае сомнения – позднее следует провести повторную оценку.

- **Трансплантация почки**

Если в случае необратимой почечной недостаточности была проведена трансплантация почки, в таком случае применимы те же соображения, что и в случае трансплантации печени, как указано выше.

---

## Раздел VI: Алгоритм ведения НЯ

---

Ведение НЯ включает в себя два компонента: решение о продолжении дальнейшего приема противотуберкулезных препаратов и проведение симптоматической коррекции. Большинство НЯ на фоне лечения являются обратимыми, для их купирования достаточно отмены препарата-виновника [24, 33].

Однако отмена противотуберкулезного препарата в составе режима лечения влечет за собой высокий риск неудачи лечения, особенно при лекарственной устойчивости с узким спектром потенциально эффективных препаратов. Поэтому решение об отмене препарата отражает сопоставление двух рисков: прогрессирования туберкулеза и прогрессирования НЯ.

При невозможности определить виновника тактика зависит от степени тяжести НЯ. Для облегчения этого решения можно рассмотреть ступенчатый подход:

- 1) уточнение причинно-следственной связи между возникшими симптомами и приемом ПТП, определение препарата-виновника;
- 2) оценка тяжести НЯ/НР и риска жизнеугрожающих/инвалидизирующих осложнений;
- 3) решение о возможности продолжения лечения либо необходимости ее отмены с последующим поэтапным возобновлением;
- 4) оценка возможности медикаментозного устранения НЯ без отмены ПТП.

Полная отмена ПТП требуется при развитии тяжелых НЯ, и дальнейшая тактика определяется тяжестью НЯ и возможностью сформировать полноценный альтернативный режим. При тяжелых, угрожающих жизни НЯ (тяжелый гепатит, почечная недостаточность, неврит зрительного нерва, глухота, тяжелые психоневрологические нарушения) попыток возврата к прежней схеме лечения не предпринимают.

Мониторинг и отчетность нежелательных явлений (НЯ) выявляют и минимизируют тяжелые необратимые реакции от лекарств и помогает своевременно и эффективно принимать решение [25]., в связи с этим в стране разработаны учетно-отчетные формы по аМБП.

В ТБ01/ТБ01У изменен и дополнен раздел «Побочные действия ПТП в процессе лечения больного» на раздел «Активный мониторинг безопасности ПТП (аМБП) для больных с ТБ».

А также разработаны: **Журнал регистрации нежелательных явлений по активному мониторингу безопасности ПТП (аМБП) для больных с ТБ и Отчетная форма сбора данных по активному мониторингу безопасности ПТП (аМБП).**

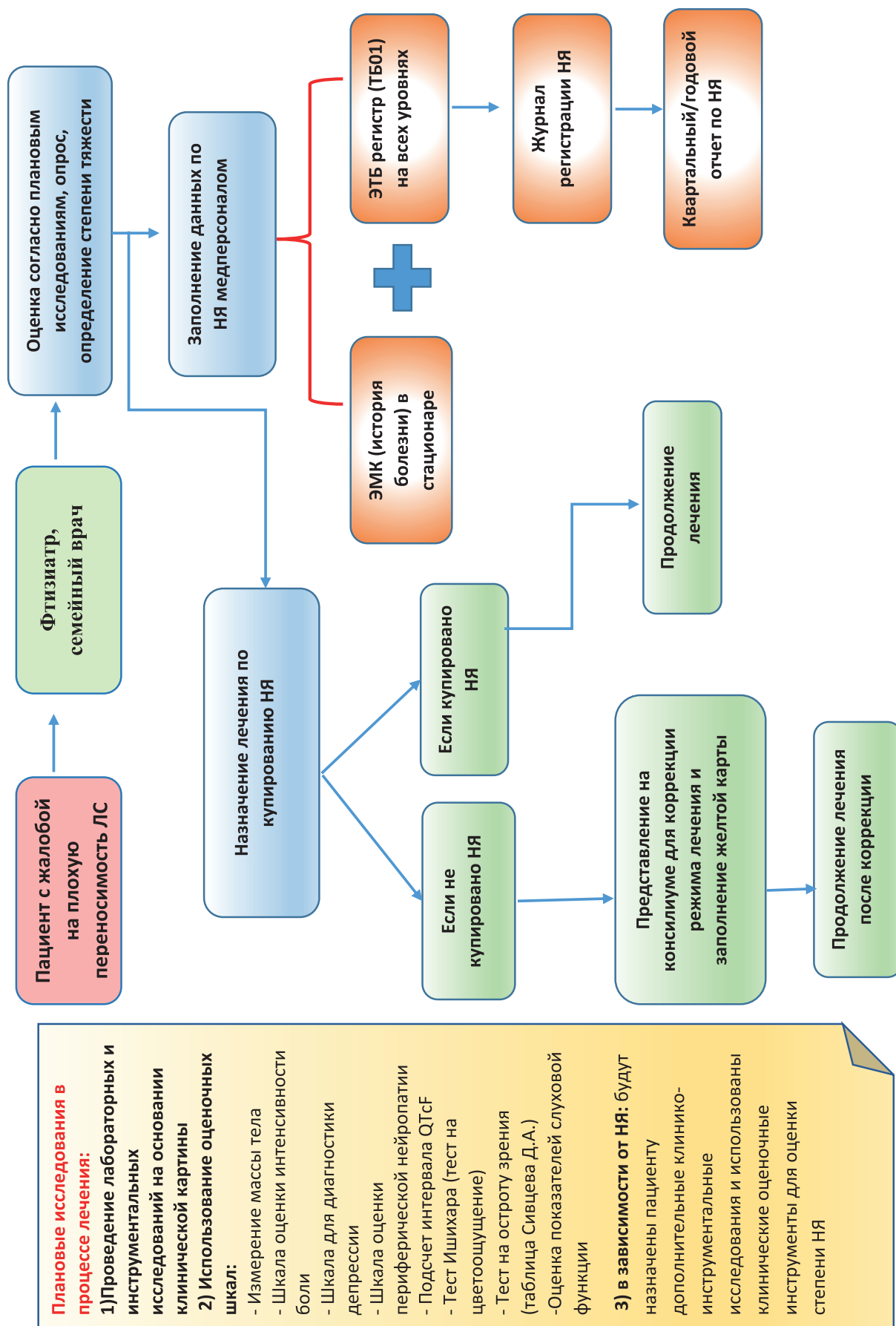


Рис. 4. Алгоритм управления нежелательными явлениями

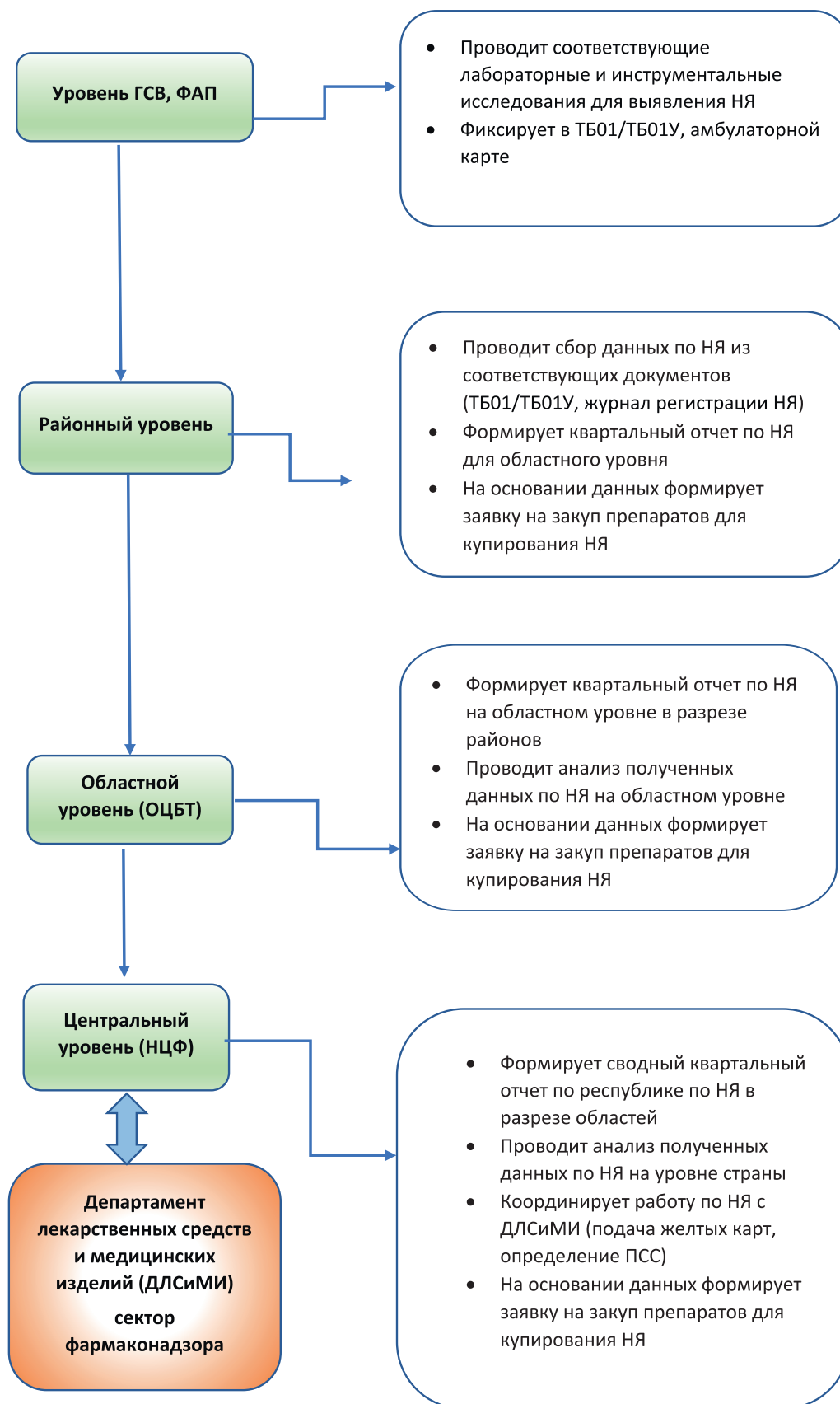


Рис.5. Алгоритм учета и отчетности по нежелательным явлениям на ПТП по уровням



## При подготовке данного руководства были использованы следующий список литературы:

1. Активный мониторинг и управление безопасностью противотуберкулезных препаратов, ВОЗ, 2015г.
2. Габапентин при хронической нейропатической боли у взрослых, Cochrane Database of Systematic Reviews Review - Intervention Опубликовано: 9 июня 2017 года Version published: 09 June 2017г.
3. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза, // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73.
4. Докторова, Н. П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – №1. – С. 19.
5. Культура безопасности лекарственной терапии / А.Л. Хохлов [и др.]. – Ярославль: Ремдер, 2011. – 169 с.
6. Клинико-фармакологический анализ данных мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в медицинских организациях Иркутской области, дисс.канд. мед. наук: 14.03.06 / О.А. Солодухина. – Иркутск, 2019. – 120 с.
7. Клинические рекомендации, Хроническая болезнь почек (ХПН). Ассоциация нефрологов, 2021г. [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)
8. Клиническое руководство по ведению СНЯ в мКРЛ и оценка степени тяжести СНЯ, ВОЗ, <https://eurotb.net/VMCWebinarsArchive>
9. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // Автореф. дисс. ... канд.мед. наук: 14.00.26 / Ливчане Эвия. – М.; 2003. – 28 с.
10. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков. – М., 2001. – С. 33–39.
11. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование, дисс.канд. мед. наук: 14.01.16 / Д.А. Иванова. – Москва, 2018. – 335 с
12. Оригинальные статьи / Сигнал как инструмент системы фармаконадзора / Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова, М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т. 6, № 2.
13. Практическое пособие по фармаконадзору за противотуберкулезными препаратами, ВОЗ, 2012г.
14. Практические рекомендации по коррекции иммуно-опосредованных нежелательных явлений, Версия 2017, [https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017\\_49.pdf](https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_49.pdf)
15. Постановление Правительства КР «Об утверждении Порядка организации системы фармаконадзора» №564 от 6 декабря 2018 года.
16. Сафарян, М. Д. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом / М.Д. Сафарян, А.П. Геворкян //Смоленский медицинский альманах. – 2015. – № 3. – С. 129.
17. Adverse drug reactions in tuberculosis and management, Indian J Tuberc. 2019 Oct;66(4):520-532.
18. Adverse drug reactions & drug interactions in MDR-TB patients, Indian J Tuberc. 2020 Dec;67(4S):S69-S78.
19. Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study, J Med Internet Res 2019;21(11):e13371
20. Active TB Drug-Safety Monitoring and Management (aDSM), Manual for tuberculosis medicines and regimens, National TB Programme Department of Public Health Ministry of Health and Sports The Republic of the Union of Myanmar, 2017.

21. A Study on Assessment of Adverse Drug Reactions in Patients with Tuberculosis in a Tertiary Care Teaching Hospital, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 8(04), pp 099-104, April, 2018. Available online at <http://www.japsonline.com>
22. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease, 2019.
23. Haematological adverse effects associated with linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis: an exploratory study. *Int J Pharm Pract.* 2019 Dec;27(6):575-577. doi: 10.1111/ijpp.12543. Epub 2019 May 6.
24. Management of chronic pain A national clinical guideline. First published December 2013. Revised 2019.
25. Mandatory reporting of serious adverse drug reactions and medical device incidents by hospitals, Guidance document, Canada, 2019
26. Medicines optimization: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes, NICE guideline Published: 4 March 2015 [www.nice.org.uk/guidance/ng5](http://www.nice.org.uk/guidance/ng5)
27. Management of Chronic Pain in Children and Young People a National Clinical Guideline, March 2018, Published by The Scottish Government, this publication is available at [www.gov.scot](http://www.gov.scot)
28. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v.4.03 14-Jun-2010.
29. NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale, Nov. 2007.
30. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review, 2008 Jun;17(3):216-23. PMID: 18519629
31. Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients, *Am J Ther.* Sep/Oct 2018;25(5):e533-e540.
32. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jul 27;62(8):e02637-17. doi: 10.1128/AAC.02637-17. Print 2018 Aug
33. Quantifying the Severity of Adverse Drug Reactions Using Social Media: Network Analysis, *J Med Internet Res* 2021;23(10):e27714. Published on 21.10.2021 in Vol 23, No 10 (2021): October
34. Reporting of Adverse Drug Events: Examination of a Hospital Incident Reporting System, Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al., editors. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 Feb.
35. SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse events Related to TreatmentS): The development of a pragmatic patient completed checklist to assess antipsychotic drug side effects. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014, Vol. 4(1) 15–21 DOI: 10.1177/2045125313510195.
36. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. Cardona et al. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100472, <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.

## Раздел VII: Приложения

---

# Приложения

## Приложение 1.

### Шкала оценки степени тяжести - ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Эта шкала оценки степени тяжести специально разработана для оценки неблагоприятных явлений, о которых сообщается в рамках проектов по борьбе с множественно-лекарственно-устойчивой формой туберкулеза.

Главным образом она основана на стандартизованной и часто используемой таблице токсичности инфекционных заболеваний, системе оценивания Отделения микробиологии и инфекционных заболеваний (ОМИЗ), дополненных рядом терминов из шкалы общих терминологических критериев неблагоприятных явлений (ОТКНЯ) Национального института онкологии США (NCI).

Степень тяжести неблагоприятного явления является оценкой его выраженности на основе шкалы с подробным описанием признаков и симптомов и (или) лабораторных показателей, соответствующих общепризнанным степеням выраженности состояния, таким как легкая, умеренная, тяжелая или опасная для жизни степень тяжести.

Определения «тяжесть» и «серьезность» имеют схожее значение (например, госпитализация является критерием подтверждения серьезности неблагоприятного явления, а также критерием, подчеркивающим определенную степень тяжести в соответствии со шкалой степени тяжести), ОДНАКО определения тяжести и серьезности не являются похожими или синонимами.

**Для параметров, не включенных в таблицу, применяются следующие общие определения:**

Степень 1, ЛЕГКАЯ	Степень 2, УМЕРЕННАЯ	Степень 3, ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4, ОПАСНАЯ ДЛЯ ЖИЗНИ
Временный или легкий дискомфорт (< 48 часов); медицинское вмешательство/терапия не требуется.	Легкое/умеренное ограничение деятельности; может потребоваться определенная медицинская помощь; совсем не требуется или требуется минимальное медицинское вмешательство/терапия.	Выраженное ограничение деятельности; как правило, требуется определенная медицинская помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация.	Чрезмерное ограничение деятельности; требуется значительная медицинская помощь; требуется значительное медицинское вмешательство/терапия, вероятно госпитализация или использование программы по облегчению страданий безнадежно больных.

**! В рамках некоторых программ или исследований дальнейшие указания по степеням тяжести подробно описаны в руководящих принципах протокола или органа фармакологического надзора!**

#### Шкала оценки степени тяжести

**Для параметров, не включенных в таблицу, применяется общее определение тяжести, приведенное под таблицей «Введение».**

Сокращения терминов: ПД – повседневная деятельность; ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; КК – клиренс креатинина; СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЭКГ – электрокардиограмма; ОФВ – объем форсированного выдоха; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОСкПД – ограничение способности к повседневной деятельности; ВВ – внутривенно; НГН – нижняя граница нормы; ККТ – красное кровяное тельце; ППТ – полное парентеральное питание; ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 29. Степени тяжести НЯ по нозологиям

Источник	Система организма	Название состояния	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Определение
ОМИЗ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Нарушенная частота сердечных сокращений без продленного интервала QT	Н/д	Бессимптомные, переходные признаки, никакого лечения не требуется	Повторяющиеся/устойчивые признаки; требуется симптоматическое лечение	Неустойчивая аритмия; требуется госпитализация и лечение	Аномальный сердечный ритм без продленного интервала QT.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышенная концентрация сердечного тропонина I	Уровни, превышающие ВГН и не достигающие уровня инфаркта миокарда, как это определено производителем	Н/д	Уровни, соответствующие возникновению инфаркта миокарда, как это определено производителем	Н/д	Результат лабораторных исследований, который указывает на повышенную концентрацию сердечного тропонина I в биологическом образце.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышенная концентрация сердечного тропонина T	Уровни, превышающие ВГН и не достигающие уровня инфаркта миокарда, как это определено производителем	Н/д	Уровни, соответствующие возникновению инфаркта миокарда, как это определено производителем	Н/д	Результат лабораторных исследований, который указывает на повышенную концентрацию сердечного тропонина T в биологическом образце.

ОТКНЯ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Сниженная фракция выброса	Н/д	Фракция выброса в состоянии покоя: 50–40 %; снижение на 10–19 % по сравнению с исходным уровнем	Фракция выброса в состоянии покоя: < 20 %	% вычисляется путем сопоставления количества крови, выбрасываемого во время сокращения желудочков сердца, с количеством крови, которое присутствует вало перед их сокращением.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Электрокардиограмма с откорректированным продолженным интервалом QT	Среднее значение QTcF (интервал QT с коррекцией по формуле Фридеричиа) 450 - 480 мс	Среднее значение QTcF (интервал QT с коррекцией по формуле Фридеричиа) 481 - 500 мс	Среднее значение QTcF $\geq$ 501 мс без признаков/симптомов серьезной аритмии	Выявление сердечной аритмии характеризуется аномально удлиненным откорректированным интервалом QT (коррекция по формуле Фридеричиа). В случае записи нескольких ЭКГ в один и тот же день должно быть использовано среднее значение измерений QTcF для определения степени тяжести.
ОМИЗ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Кровоизлияние, потеря крови	Микроскопическое/неизвестного происхождения	Потеря большого количества крови; перелиты то 1-2 единицы	Массивная потеря крови; перелито > 3 единиц	Кровотечение.



ОМИЗ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Гипертония	Транзиторное повышение давления > 20 мм рт. ст.; лечение не требуется	Повторяющееся, хроническое повышение давления > 20 мм рт. ст.; требуется лечение	Требуется неотложное лечение; амбулаторное лечение или возможна госпитализация	Ишемическое поражение органов или требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется патологическим увеличением кровяного давления.
ОМИЗ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Гипотония	Переходная ортостатическая гипотензия с увеличенной частотой сердцебиения на < 20 ударов/мин или пониженной частотой сердцебиения на < 10 мм рт. ст. систолического АД, лечение НЕ требуется	Симптомы, связанные с ортостатической гипотензией или АД снизилось на <20 мм рт. ст. систолического; поддается корректировке и лечению путем рассасывания лекарственных препаратов в родовой жидкости	Требуется внутривенная инфузия жидкости; госпитализация не требуется	Среднее артериальное давление < 60 мм рт. ст. или ишемическое поражение органов или шок; требуется госпитализация и сосудистое лечение	Нарушение, которое характеризуется падением кровяного давления ниже нормы у индивида, находящегося в определенной среде.
ОМИЗ	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Перикардит	Минимальный выпот	Легкий/умеренный бессимптомный выпот; лечение не требуется	Симптоматический выпот, боль; изменения в ЭКГ	Тампонада; требуется прокол перикарда или операция	Нарушение, которое характеризуется раздражением слоев перикарда (защитный мешок, обволакивающий сердце).
ОМИЗ	Химический анализ	Повышенная концентрация азота мочевины крови	1,25 - 2,5 x ВГН	2,6 - 5 x ВГН	5,1 - 10 x ВГН	> 10 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышенную концентрацию азота мочевины крови.

ОТКНЯ	Химический анализ	Высокая концентрация холестерина	"> ВГН - 300 мг/дл [> ВГН - 7,75 ммоль/л]"	"> 300 - 400 мг/дл [> 7,75 - 10,34 ммоль/л]"	"> 400 - 500 мг/дл [> 10,34 - 12,92 ммоль/л]"	"> 500 мг/дл [> 12,92 ммоль/л]"	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышенную концентрацию холестерина в образце крови по сравнению с нормой.
ОМИЗ	Химический анализ	Повышенная концентрация креатинина	1,1 - 1,5 x ВГН	1,6 - 3,0 x ВГН	3,1 - 6 x ВГН	> 6 x ВГН или требуется диализ	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышенную концентрацию креатинина в биологическом образце.
ОТКНЯ	Химический анализ	Повышенная концентрация билирубина	>ВГН - 1,5 x ВГН	>1,5 - 3,0 x ВГН	>3,0 - 10,0 x ВГН	>10,0 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на аномально повышенную концентрацию билирубина в крови.
ОМИЗ	Химический анализ	Гиперкальцемия (с учетом поправки на альбумин)	" 10,6 - 11,5 мг/дл [2,65 - 2,87 ммоль/л]"	" 11,6 - 12,5 мг/дл [2,88 - 3,12 ммоль/л]"	" 12,6 - 13,5 мг/дл [3,13 - 3,37 ммоль/л]"	> 13,5 мг/дл [ 3,37 ммоль/л] или аномальная концентрация кальция, сопровождающаяся опасной для жизни аритмией	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабораторных исследований, указывающими на повышенную концентрацию кальция в крови (с учетом поправки на альбумин).

ОМИЗ	Химический анализ	Гипергликемия (не натощак и отсутствие диабета в анамнезе)	"116 - 160 мг/дл [6,44 - 8,89 ммоль/л]"	"161 - 250 мг/дл [8,90 - 13,87 ммоль/л]"	"251 - 500 мг/дл [13,88 - 27,75 ммоль/л]"	> 500 мг/дл [ $> 27,75$ ммоль/л] или аномальная концентрация глюкозы, сопровождающаяся кетоацидозом или судорогами	Нарушение, которое характеризуется показателями лабораторных исследований, указывающими на повышенную концентрацию сахара в крови. Как правило, оно является признаком наличия сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе.
ОМИЗ	Химический анализ	Гиперкалиемия	"5,6 - 6,0 мэкв/л [5,6 - 6,0 ммоль/л]"	"6,1 - 6,5 мэкв/л [6,1 - 6,5 ммоль/л]"	"6,6 - 7,0 мэкв/л [6,6 - 7,0 ммоль/л]"	> 7,0 мэкв/л [ $> 7,0$ ммоль/л] или аномальная концентрация калия, сопровождающаяся опасной для жизни аритмией	Нарушение, которое характеризуется показателями лабораторных исследований, указывающими на повышение концентрации калия в крови; ассоциируется с почечной недостаточностью или иногда с использованием мочегонных препаратов.
ОТКНЯ	Химический анализ	Гипермагниемия	"> ВГН - 2,46 мэкв/л [ $> \text{ВГН} - 3,0$ мг/дл] [ $> \text{ВГН} - 1,23$ ммоль/л]"	Н/д	"> 2,46 - 6,60 мэкв/л [ $> 3,0 - 8,0$ мг/дл] [ $> 1,23 - 3,30$ ммоль/л]"	> 6,60 мэкв/л [ $> 8,0$ мг/дл; $> 3,30$ ммоль/л]; опасные для жизни последствия	Нарушение, которое характеризуется показателями лабораторных исследований на повышенную концентрацию магния в крови.

ОМІЗ	Химический анализ	Гипернатремия	"146-150 мэк- в/л [146-150 ммоль/л]"	"151-157 мэкв/л [151-157 ммоль/л]"	"158-165 мэкв/л [158-165 ммоль/л]"	> 165 мэк- в/л [ $> 165$ ммоль/л] или аномальная концентрация натрия, сопро- вождающаяся изменением психического состояния или судорогами	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на повышенную концентрацию на- трия в крови.
ОТКНЯ	Химический анализ	Гипертриглице- ридемия	"150 - 300 мг/дл [1,71 - 3,42 ммоль/л]"	" $> 300 - 500$ мг/дл [ $> 3,42 - 5,7$ ммоль/л]"	" $> 500 - 1000$ мг/ дл [ $> 5,7 - 11,4$ ммоль/л]"	$> 1000$ мг/дл [ $>$ $11,4$ ммоль/л]; опасные для жизни послед- ствия	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на повышенную концентрацию триг- лицерида в крови.
ОМІЗ	Химический анализ	Гиперурике- мия (мочевая кислота)	7,5 – 10,0 мг/дл	10,1 – 12,0 мг/дл	12,1 – 15,0 мг/ дл	$> 15,0$ мг/дл	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на повышенную концентрацию мочевой кислоты в крови.
ОТКНЯ	Химический анализ	Гипоальбуми- немия	" $< \text{НГН} - 3$ г/дл [ $< \text{НГН} - 30$ г/л]"	" $< 3 - 2$ г/дл [ $< 30 - 20$ г/л]"	" $< 2$ г/дл [ $< 20$ г/л]"	Опасные для жизни послед- ствия; требу- ется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на пониженную концентрацию аль- бумина в крови.

ОМИЗ	Химический анализ	Гипокальце- мия (с учетом поправки на альбумин)	"8,4 - 7,8 мг/дл [2,10 - 1,95 ммоль/л]"	"7,7 - 7,0 мг/дл [1,94 - 1,75 ммоль/л]"	"6,9 - 6,1 мг/дл [1,74 - 1,52 ммоль/л]"	< 6,1 мг/дл [ 1,52 ммоль/л] или аномаль- ная концентра- ция кальция, сопровождаю- щаяся опасной для жизни аритмией и тетанией	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на пониженную кон- центрацию кальция (с учетом поправ- ки на альбумин) в крови.
ОМИЗ	Химический анализ	Гипогликемия	"64 - 55 мг/дл [3,55 - 3,05 ммоль/л]"	"54 - 40 мг/дл [3,04 - 2,22 ммоль/л]"	"39 - 30 мг/дл [2,21 - 1,67 ммоль/л]"	< 30 мг/дл [ 1,67 ммоль/л] или аномаль- ная concentra- ция глюкозы, сопровождаю- щаяся измене- нием психиче- ского здоровья или комой	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на пониженную кон- центрацию глюкозы в крови.
ОМИЗ	Химический анализ	Гипокалиемия	"3,4 - 3,0 мэк- в/л [3,4 - 3,0 ммоль/л]"	"2,9 - 2,5 мэкв/л [2,9 - 2,5 ммоль/л]"	2,4 - 2,0 мэк- в/л [2,4 - 2,0 ммоль/л] или интенсивная заместительная терапия; или требуется го- спитализация	< 2,0 мэкв/л [ 2,0 ммоль/л] или аномаль- ная концен- трация калия, сопровождаю- щаяся парезом; кишечная не- проходимость или опасная для жизни аритмия	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабо- раторных исследова- ний, указывающими на пониженную кон- центрацию калия в крови.

ОМИЗ	Химический анализ	Гипомагниеземия	"1,4 - 1,2 мэкв/л в/л [0,70 - 0,60 мг/дл] [1,70 - 1,46 ммоль/л]"	"1,1 - 0,9 мэкв/л [0,59 - 0,45 мг/дл] [1,45 - 1,09 ммоль/л]"	"0,8 - 0,6 мэкв/л [0,44 - 0,30 мг/дл] [1,08 - 0,73 ммоль/л]"	< 0,6 мэкв/л [ 0,30 ммоль/л; < 0,73 мг/дл] или аномальная концентрация магния, сопровождающаяся опасной для жизни аритмией	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабораторных исследований на пониженную концентрацию магния в крови.
ОМИЗ	Химический анализ	Гипонатремия	"135 - 130 мэкв/л кв/л [135 - 130 ммоль/л]"	"129 - 123 мэкв/л [129 - 123 ммоль/л]"	"122 - 116 мэкв/л кв/л [122 - 116 ммоль/л]"	< 116 мэкв/л [ < 116 ммоль/л] или аномальная концентрация натрия, сопровождающаяся изменением психического состояния или судорогами	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабораторных исследований на пониженную концентрацию натрия в крови.
ОМИЗ	Химический анализ	Гипофосфатемия	2,4 - 2,0 мг/дл	1,9 - 1,5 мг/дл или требуется заместительная терапия	1,4 - 1,0 мг/дл требуется интенсивная терапия или госпитализация	< 1,0 мг/дл или аномальная концентрация фосфата, сопровождающаяся опасной для жизни аритмией	Нарушение, которое характеризуется показаниями лабораторных исследований на пониженную концентрацию фосфатов в крови.
Отделение исследований дований СПИД (в. 2.0, ноябрь 2014 г.)	Химический анализ	Повышенная концентрация лактаты (лактатидоз)	ВГН до < 2,0 х ВГН при отсутствии ацидоза	≥ 2,0 х ВГН при отсутствии ацидоза	Повышенная концентрация лактаты при рН < 7,3, сопровождающаяся опасными для жизни последствиями	Повышенная концентрация лактаты при рН < 7,3, сопровождающаяся опасными для жизни последствиями	Повышенная концентрация лактаты в крови, которая сопровождается или не сопровождается о кислением крови.



ОТКНЯ	Нарушения со стороны органов слуха	Слух нарушен	<p>"Взрослые, принимающие участие в программе клинического наблюдения (аудиограмма с частотой 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порогового уровня в среднем на &gt; 25 дБ на 2 смежных тестовых частотах по меньшей мере в одном ухе.</p> <p>Взрослые, не принимающие участие в программе клинического наблюдения: потеря слуха, однако использование слухового аппарата или медицинское вмешательство не требуется; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий при самообслуживании.</p> <p>Дети (аудиограмма с частотой 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порогового уровня на &gt; 20 дБ на частоте 4 (и более) кГц по меньшей мере в одном ухе."</p>	<p>"Взрослые, принимающие участие в программе клинического наблюдения (аудиограмма с частотой 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порогового уровня в среднем на &gt; 25 дБ на 3 смежных тестовых частотах по меньшей мере в одном ухе; требуется терапевтическое вмешательство.</p> <p>Взрослые, НЕ принимающие участие в программе клинического наблюдения: потеря слуха при использовании слухового аппарата или требуется медицинское вмешательство; ограничение способности к выполнению повседневных действий по самообслуживанию.</p> <p>Дети (аудиограмма с частотой 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): потеря слуха, требующая терапевтического вмешательства, в том числе использования слуховых аппаратов); смещение порогового уровня на &gt; 20 дБ на частоте 3 (и более) кГц по меньшей мере в одном ухе; требуется представление дополнительных разговороно-языковых услуг."</p>	<p>"Взрослые: двусторонняя потеря слуха тяжелой степени (порог &gt; 80 дБ (слуховой порог на частоте 2 (и более) кГц); слух не подлечит восстановлению</p> <p>Дети: аудиологическое показание, указывающее на необходимость использования кохлеарного имплантата, и требуется предоставление дополнительных разговороно-языковых услуг."</p>	Нарушение, которое характеризуется частичной или полной потерей способности к восприятию или интерпретации звуков в результате повреждения ушных структур.
-------	------------------------------------	--------------	---	---	--	--

ОТКНЯ	Нарушения со стороны органов слуха	Звон в ушах	Симптомы легкой степени; медицинское вмешательство не требуется	Симптомы умеренной степени; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Симптомы тяжелой степени; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Н/д	Нарушение, которое характеризуется шумом в ушах, таким как звон, жужжание, гул или потрескивание.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны органов слуха	Вестибулярное нарушение	Н/д	Симптоматическое нарушение; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Симптомы тяжелой степени; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Н/д	Нарушение, которое характеризуется головокружением, потерей равновесия, тошнотой или проблемами со зрением.
ОТКНЯ	Эндокринные нарушения	Гипертириозидизм	Бессимптомный; только клинические или диагностические наблюдения; медицинское вмешательство не требуется	Симптоматический; терапия подавления щитовидной железы не требуется; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Симптомы тяжелой степени; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию; требуется госпитализация	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется чрезмерным повышением выработки тиреоидного гормона щитовидной железой организма. Общие причины включают в себя гиперактивность щитовидной железы или передозировку гормонами щитовидной железы.

ОТКНЯ	Эндокринные нарушения	Гипотиреоз	Бессимптомный; только клинические или диагностические наблюдения; медицинское вмешательство не требуется	Симптоматический; требуется восстановление щитовидной железы; ограничение способности к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Симптомы тяжелой степени; ограничение способности к выполнению повседневных действий по самообслуживанию; требуется госпитализация	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется снижением выработки тиреоидного гормона щитовидной железой.
ОТКНЯ	Ферменты	Повышенная концентрация аланинаминотрансферазы (АЛТ или СГОТ)	> ВГН - 3,0 x ВГН	> 3,0 - 5,0 x ВГН	> 5,0 - 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ или СГОТ) в образце крови.
ОТКНЯ	Ферменты	Повышенная концентрация щелочной фосфатазы	> ВГН - 2,5 x ВГН	> 2,5 - 5,0 x ВГН	> 5,0 - 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации щелочной фосфатазы в образце крови.
ОМИЗ	Ферменты	Повышенная концентрация амилазы	1,1 - 1,5 x ВГН	1,6 - 2,0 x ВГН	2,1 - 5,0 x ВГН	> 5,1 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации амилазы в биологическом образце.

ОТКНЯ	Ферменты	Повышенная концентрация аспаратами-нотрансферазы (АСТ или СГОТ)	> ВГН - 3,0 x ВГН	> 3,0 - 5,0 x ВГН	> 5,0 - 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации аспаратаминонотрансферазы (АСТ или СГОТ) в образце крови.
ОТКНЯ	Ферменты	Повышенная концентрация креатинфосфокиназы	> ВГН - 2,5 x ВГН	> 2,5 x ВГН - 5 x ВГН	> 5 x ВГН - 10 x ВГН	> 10 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследованиях, указывающих на повышение концентрации креатинфосфокиназы в образце крови.
ОТКНЯ	Ферменты	Повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	> ВГН - 2,5 x ВГН	> 2,5 - 5,0 x ВГН	> 5,0 - 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на повышенную концентрацию фермента гамма-глутамилтрансферазы в образце крови по сравнению с нормой. ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза) ускоряет процесс переноса группы гамма-глутамила из гамма-глутамила пептида к другим пептидам, аминокислотам и воде.

ОМИЗ	Ферменты	Повышенная концентрация липазы	1,1 - 1,5 x ВГН	1,6 - 2,0 x ВГН	2,1 - 5,0 x ВГН	> 5,1 x ВГН	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации липазы в биологическом образце.
ОТКНЯ	Ферменты	Сниженная концентрация панкреатического фермента	< НГН и бессимптомная	Увеличение частоты дефекации, количества кала или интенсивности запаха; стеаторея	Последствия недостаточности абсорбции	Н/д	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации панкреатических ферментов в биологическом образце.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта	Бессимптомный; только клинические или диагностические наблюдения; медицинское вмешательство не требуется	Симптоматическая; умеренное снижение остроты зрения (20/40 [6/12] или лучше)	Симптоматическая, с выраженным снижением остроты зрения (хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше чем 20/200 [6/60]); требуется оперативное вмешательство (например, хирургия катаракты)	Слепота (20/200 [6/60] или хуже) в пораженном глазу	Нарушение, которое характеризуется частичным или полным помутнением хрусталиков одного или двух глаз. Это приводит к снижению остроты зрения и в конечном итоге к слепоте в случае отсутствия лечения.

ОТКНЯ	Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения со стороны органа зрения, прочие	Бессимптомные нарушения или легкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; медицинское вмешательство не требуется	Умеренные; требуется минимальное, локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию в связи с возрастом	Тяжелые или значимые с медицинской точки зрения симптомы, но не представляющие непосредственной опасности для жизни. Требуется госпитализация или продление текущей госпитализации; потеря трудоспособности; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию	Последствия, угрожающие зрению; требуется медицинское вмешательство; слепота (20/200 [6/60] или хуже) в пораженном глазу.	Любое нарушение, не являющееся катарактой, ретинопатией или поражением оптического нерва, которое оказывает негативное влияние на органы зрения.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны органа зрения	Поражение зрительного нерва	Бессимптомная; только клинические или диагностические наблюдения	Ухудшение зрения в пораженном глазу (20/40 [6/12] или лучше)	Ухудшение зрения в пораженном глазу (хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше чем 20/200 [6/60])	Слепота (20/200 [6/60] или хуже) в пораженном глазу	Нарушение, которое характеризуется поражением оптического нерва (второй черепной нерв)



ОТКНЯ	Нарушения со стороны органа зрения	Ретинопатия	Бессимптомная, только клинические или диагностические наблюдения	Симптоматическая; с умеренным снижением остроты зрения (20/40 [6/12] или лучше); ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Симптоматическая; с выраженным снижением остроты зрения (хуже, чем 20/40 [6/12]); потеря трудоспособности; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию	Слепота (20/200 [6/60] или хуже) в пораженном глазу	Нарушение, поражающее сетчатку.
ОМИЗ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	Требуется использование размягчителей стула или внесение изменений в питание	Требуется использование слабительных средств	Сильный запор, требующий опорожнения вручную или использования клизмы	Кишечная непроходимость или токсичный мегаколон	Нарушение, которое характеризуется нерегулярным и нечастым или тяжелым опорожнением кишечника.
ОМИЗ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Слабая или транзиторная; 3-4 посещения туалета с жидким стулом в день или слабая диарея длительностью менее 1 недели.	Умеренная или устойчивая; 5-7 посещений туалета с жидким стулом в день или диарея длительностью более 1 недели.	Более 7 посещений туалета с жидким стулом в день или кровавый понос или ортостатическая гипотензия или дисбаланс электролитов или обезвоживание с необходимостью внутривенной инфузии жидкости в объеме более 2 л.	Гипотензивный шок или психические последствия, требующие госпитализации	Нарушение, которое характеризуется частыми и водянистыми дефекациями.

ОТКНЯ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диспепсия	Симптомы легкой степени; медикаментозное вмешательство не требуется	Симптомы умеренной степени; медикаментозное вмешательство не требуется	Симптомы тяжелой степени; оперативное вмешательство не требуется	Н/д	Нарушение, которое характеризуется дискомфортом, частыми болями в желудке, вызванными нарушением пищеварения. Симптомы включают в себя чувство жжения, вздутие, изжогу, тошноту и рвоту.
ОМИЗ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Слабая или транзиторная; поддерживается надлежащим приемом пищи	Умеренный дискомфорт, значительное уменьшение приема пищи; ограничение способности к определенности деятельности	Невозможность приема значительного количества пищи; требуется внутривенная инфузия жидкости	Требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется ощущением тошноты и (или) позывами к рвоте.
ОМИЗ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Дискомфорт в ротовой полости/дисфагия	Дискомфорт легкой степени; отсутствие трудностей при глотании	Некоторые ограничения в употреблении пищи/напитков	Значительное ограничение в употреблении пищи/напитков; неспособность проглатывать твердую пищу	Неспособность пить жидкость; требуется внутривенная инфузия жидкости	Нарушение, которое характеризуется трудностями при глотании.

ОМИЗ	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	1 случай в сутки	2-5 случаев в сутки	Более 6 случаев в сутки или необходимость внутривенной инфузии жидкости	Психологические последствия, требующие госпитализации или парентерального питания	Нарушение, которое характеризуется рефлексивным актом извлечения содержимого желудка через рот.
ОМИЗ	Нарушения общего характера	Патологическая усталость	Нормальная деятельность снижается на < 48 часов	Нормальная деятельность снижается на 25-50 % в течение > 48 часов	Нормальная деятельность снижается на 50 %; потеря работоспособности	Неспособность выполнять элементарные действия по самообслуживанию	Нарушение, которое характеризуется общей слабостью с выраженной неспособностью выработать достаточную энергию для выполнения повседневных задач.
ОМИЗ	Нарушения общего характера	Повышенная температура (во рту)	37,7 - 38,5 С или 100,0 - 101,5 F	38,6 - 39,5 С или 101,6 - 102,9 F	39,6 - 40,5 С или 103 - 105 F	> 40,6 С или > 105,1 F	Нарушение, которое характеризуется повышением температуры тела выше верхней границы нормы.
ОМИЗ	Нарушения общего характера	Головная боль	Легкая; лечение не требуется	Транзиторная, умеренная; требуется лечение	Сильная; поддается лечению путем первичной наркотической терапии	Не поддается лечению; требуется повторная наркотическая терапия	Нарушение, которое характеризуется выраженным ощущением дискомфорта в различных частях головы, не ограничивается областью расположения какого-либо нерва.

ОТКНЯ	Нарушения общего характера	Дисфория	Недомогание или плохое самочувствие	Недомогание или плохое самочувствие; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Н/д	Н/д	Нарушение, которое характеризуется чувством общего дискомфорта или недомоганием, плохим самочувствием.
ОТКНЯ	Нарушения общего характера	Боль	Незначительная боль	Умеренная боль; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Сильная боль; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию	Н/д	Нарушение, которое выражается в выраженном ощущением дискомфорта, тяжелым недомоганием или агонией.
ОМИЗ	Гематология	% полиморфно-ядерных лейкоцитов + повышенная концентрация ленточных клеток	> 80 %	90 – 95 %	> 95 %	Н/д	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на % увеличение концентрации полиморфно-ядерных лейкоцитов и ленточных клеток в образце крови.

ОМИЗ	Гематология	Низкое абсолютное количество нейтрофилов	"1500 - 1000/ мм <sup>3</sup> [1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л] [1,5 - 1,0 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"999 - 750/мм <sup>3</sup> [0,99 - 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л] [0,99 - 0,75 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"749 - 500/мм <sup>3</sup> [0,74 - 0,50 x 10 <sup>9</sup> /л] [0,74 - 0,50 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 500/мм <sup>3</sup> [< 0,50 x 10 <sup>9</sup> /л] [< 0,50 x 10 <sup>3</sup> / мкл]"	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение количества нейтрофилов в образце крови.
ОМИЗ	Гематология	Увеличенное время образования и активности тромбопластина (ВОиАТ)	1,01-1,66 x ВГН	1,67 - 2,33 x ВГН	2,34 - 3 x ВГН	> 3 x ВГН	Аномальный результат лабораторных исследований, в котором время образования и активности тромбопластина превышает контрольное значение. Как возможный показатель коагулопатии, увеличение времени образования и активности тромбопластина может возникнуть при различных заболеваниях и нарушениях, как в качестве первичного состояния, так и в связи с прохождением лечения.

ОМИЗ	Гематология	Анемия	"10,5 - 9,5 г/дл [105 - 95 г/л]"	"9,4 - 8,0 г/дл [94 - 80 г/л]"	"7,9 - 6,5 г/дл [79 - 65 г/л]"	"< 6,5 г/дл [< 65 г/л]"	Нарушение, которое характеризуется понижением концентрации гемоглобина в 100 мл крови. Признаки и симптомы анемии могут включать в себя бледность кожи и слизистых оболочек, одышку, учащенное сердцебиение, слабый систолический шум, вялость и утомляемость.
ОТКНЯ	Гематология	Пониженное количество CD4-лимфоцитов	< НГН - 500 клеток/мкл	< 500 - 200 клеток/мкл	< 200 - 50 клеток/мкл	< 50 клеток/мкл	Результат основывается на показаниях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации CD4-лимфоцитов в образце крови.

ОТКНЯ	Гематология	Лихорадочная нейтропения	Н/д	Н/д	Н/д	Абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мм <sup>3</sup> [ $< 1,0 \times 10^9$ ]; < 1,0 x10 <sup>5</sup> /мкл] при единой температуре > 38,3 градусов С (101 градус F) или длительной температуре >= 38 градусов С (100,4 градуса F) в течение более чем 1 ч	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется абсолютным количеством нейтрофилов <1000/мм <sup>3</sup> и единой температурой >38,3 градусов С (101 градус F) или длительной температурой >=38 градусов С (100,4 градуса F) в течение более чем 1 часа.
ОТКНЯ	Гематология	Сниженная концентрация гаптоглобина	<НГН	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации гаптоглобина в образце крови.
ОТКНЯ	Гематология	Повышенная концентрация гемоглобина	Увеличение концентрации на > 0 - 2 г/дл [ $> 0 - 20$ г/л] выше ВГН или выше исходного значения, если это значение превышает ВГН	Увеличение концентрации на > 2 - 4 г/дл [ $> 20 - 40$ г/л] выше ВГН или выше исходного значения, если это значение превышает ВГН	Увеличение концентрации на > 4 г/дл [ $> 40$ г/л] выше ВГН или выше исходного значения, если это значение превышает ВГН	Н/д	Н/д	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на повышенную концентрацию гемоглобина в биологическом образце.



ОТКНЯ	Гематология	Гемолиз	Только лабораторные показания, подтверждающие гемолиз (например, прямой антиглобулиновый тест (ПАТ); прямая проба Кумбса; шизоцит; сниженная концентрация гаптоглобина)	Признаки гемолиза и снижения концентрации гемоглобина на $\geq 2$ г	Требуется переливание крови или медицинское вмешательство (например, прием стероидов)	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется показателями лабораторных исследований, указывающими на обильное разрушение мембран клеток эритроцитов.
ОМИЗ	Гематология	Высокая концентрация фибриногена	Высокий: 400-600 мг/дл	Высокий: $> 600$ мг/дл	Н/д	Изменение концентрации фибриногена в связи с рассеянной коагуляцией	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на повышение концентрации фибриногена в образце крови.
ОТКНЯ	Гематология	Повышенный международный коэффициент нормализации	$> 1 - 1,5$ x ВГН; превышает в $> 1 - 1,5$ раза исходное значение при антикоагуляции	$> 1,5 - 2,5$ x ВГН; превышает в $> 1,5 - 2,5$ раза исходное значение при антикоагуляции	$> 2,5$ x ВГН; превышает в $> 2,5$ раза исходное значение при антикоагуляции	Н/д	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на повышение коэффициента времени коагуляции крови пациента в контрольном образце крови.

ОТКНЯ	Гематология	Лейкоцитоз	Н/д	Н/д	"> 100,000/мм <sup>3</sup> [> 100 x 10 <sup>9</sup> /л] [> 100 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	Клинические проявления лейкоцитоза; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется показателями лабораторных исследований, указывающими на повышенную концентрацию белых кровяных клеток в крови.
ОМИЗ	Гематология	Низкая концентрация фибриногена	Низкий: 200 - 100 мг/дл	Низкий: < 100 мг/дл	< 50 мг/дл	Изменение концентрации фибриногена в связи с обширным кровотечением	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации фибриногена в образце крови.
ОТКНЯ	Гематология	Сниженная концентрация лимфоцитов	"< НГН - 800/мм <sup>3</sup> [< НГН - 0,8 x 10 <sup>9</sup> /л] [< НГН - 0,8 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 800 - 500/мм <sup>3</sup> [0,8 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л] [0,8 - 0,5 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 500 - 200/мм <sup>3</sup> [0,5 - 0,2 x 10 <sup>9</sup> /л] [0,5 - 0,2 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 200/мм <sup>3</sup> [< 0,2 x 10 <sup>9</sup> /л] [< 0,2 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации лимфоцитов в образце крови.

ОМИЗ	Гематология	Метгемоглобин	5,0 - 9,9 %	10,0 - 14,9 %	15,0 - 19,9 %	> 20,0 %	Насыщение метгемоглобином, исходя из результатов анализа крови.
ОМИЗ	Гематология	Сниженная концентрация тромбоцитов	"99,999-75,000/мм <sup>3</sup> [99,9-75,0 x 10 <sup>9</sup> /л] [99,9-75,0 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"74,999-50,000/мм <sup>3</sup> [74,9-50,0 x 10 <sup>9</sup> /л] [74,9-50,0 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"49,999-20,000/мм <sup>3</sup> [49,9-20,0 x 10 <sup>9</sup> /л] [49,9-20,0 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 20 000/мм <sup>3</sup> [< 20,0 x 10 <sup>9</sup> /л] [< 20,0 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации тромбоцитов в образце крови.
ОМИЗ	Гематология	Увеличенное время коагуляции крови (ВКК)	1,01 - 1,25 x ВГН	1,26- 1,5 x ВГН	1,51-3,0 x ВГН	>3 x ВГН	Аномальный результат лабораторных исследований, в котором время коагуляции крови превышает контрольное значение.
ОМИЗ	Гематология	Сниженная концентрация белых кровяных клеток	"< НГН - 3000/мм <sup>3</sup> [< НГН - 3 x 10 <sup>9</sup> /л] [< НГН - 3 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 3000 - 2000/мм <sup>3</sup> [3 - 2 x 10 <sup>9</sup> /л] [3 - 2 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 2000 - 1000/мм <sup>3</sup> [< 2 - 1 x 10 <sup>9</sup> /л] [< 2 - 1 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	"< 1000/мм <sup>3</sup> [< 1 x 10 <sup>9</sup> /л] [< 1 x 10 <sup>3</sup> /мкл]"	Результат основывается на показателях лабораторных исследований, указывающих на снижение концентрации белых кровяных клеток в образце крови.

ОТКНЯ	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность	Н/д	Н/д	Хлопающий тремор; легкая энцефалопатия; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию	Умеренная или тяжелая энцефалопатия; кома; опасные для жизни последствия	Нарушение, которое характеризуется нарушением функции печени метаболизировать химические вещества в организме. Показания лабораторных исследований указывают на аномальную концентрацию плазмы аммиака, билирубина, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы.
ОМИЗ	Иммунологические нарушения	Аллергическая реакция	Зуд без высыпаний	Ограничено распространённая крапивница	Общая крапивница; ангиоэдема	Анафилаксия	Нарушение, которое характеризуется неблагоприятной реакцией на воздействие аллергена. Наиболее тяжёлая стадия «анафилаксии» характеризуется острой воспалительной реакцией, возникающей в результате высвобождения гистамина и гистаминоподобных веществ из тучных клеток, вызывая аллергическую реакцию иммунитета. Клинически это проявляется в виде затруднённого дыхания, головокружения, гипотонии, цианоза и потери сознания и может привести к смерти.

ОТКНЯ	Иммунологические нарушения	Аутоиммунное нарушение	Бессимптомное; серологические или другие признаки аутоиммунной реакции при нормальном функционировании органа; медицинское вмешательство не требуется	Признаки аутоиммунной реакции с участием второстепенных органов или их функции (например, гипотиреозидизм)	Аутоиммунные реакции с участием крупного органа (например, колит, анемия, миокардит, почки)	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, возникающее в результате потери функции или разрушения тканей органа или нескольких органов, вызываемого гуморальными и клеточными иммунными реакциями человека на его собственные клеточные компоненты.
ОТКНЯ	Инфекции	Инфекции	Локальные или бессимптомные; требуется локальное медицинское вмешательство	Симптоматические; требуется медицинское вмешательство (например, локальный или пероральный прием антибиотиков)	Требуется системное медицинское вмешательство или госпитализация/хирургическая операция	Опасные для жизни последствия или постоянная нетрудоспособность; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется инфекционным процессом.
ОТКНЯ	Исследования	Сниженная диффузионная способность по окиси углерода	На 3-5 единиц ниже НГН; при последующем наблюдении снижение на 3-5 единиц (мл/мин/мм рт. ст.) ниже исходного значения	На 6-8 единиц ниже НГН; при последующем наблюдении бессимптомное снижение на > 5-8 единиц (мл/мин/мм рт. ст.) ниже исходного значения	Бессимптомное снижение на > 8 единиц; снижение на > 5 единиц при наличии легочных симптомов (например, гипоксия > 2 степени или диспноэ > 2 или более высокой степени)	Н/д	Результат основывается на результатах исследования функции легких, указывающих на снижение способности к легкому абсорбированию монооксида углерода.

ОТКНЯ	Исследования	Сниженный объем форсированного выдоха (ОФВ)	Прогнозируемый ОФВ1% (% наблюдаемого ОФВ1 и ФЖЕЛ, связанная с соответствующими прогнозируемыми значениями) составляет 99–70 %	ОФВ1 60–69 %	50–59 %	<= 49 %	Результат основывается на показателях исследований, указывающих на относительное снижение доли форсированной жизненной емкости легких, провоздушной выдох за определенное количество секунд.
ОТКНЯ	Исследования	Аномальная жизненная емкость легких	90–75 % прогнозируемого значения	< 75–50 % прогнозируемого значения; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	< 50 % прогнозируемого значения; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию	Н/д	Результат основывается на результатах исследований функции легких, указывающих на аномально жизненную емкость легких (количество выдыхаемого воздуха после максимального вдоха) по сравнению с прогнозируемым значением.
ОТКНЯ	Исследования	Прирост массы	На 5 - < 10 % от исходного уровня	На 10 - < 20 % от исходного уровня	На >= 20 % от исходного уровня	Н/д	Результат, который характеризуется увеличением общей массы тела; в педиатрии – превышение исходного значения кривой роста.

ОТКНЯ	Исследования	Потеря массы	На 5 – < 10 % от исходного уровня; медицинское вмешательство не требуется	На 10 – < 20 % от исходного уровня; требуется дополнительное питание	На $\geq 20$ % от исходного уровня; требуется питание через зонд или ППТ	Н/д	Результат, который характеризуется снижением общего веса тела; в педиатрии – недостижение исходного значения кривой роста.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Обезвоживание	Требуется повысить объем употребляемой жидкости; сухость слизистых оболочек; сниженный тургор кожи	Требуется внутривенная инфузия жидкости < 24 часов	Требуется внутривенная инфузия жидкости или госпитализация	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется чрезмерной потерей жидкости организмом. Как правило, это происходит вследствие тяжелой диареи, рвоты или потогделения.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Ожирение	Н/д	ИМТ 25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 30 – 39,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup>	Нарушение, которое характеризуется большим количеством жира в организме.
ОМИЗ	Нарушения опорно-двигательного аппарата	Артралгия (боль в суставах)	Незначительная боль, не мешающая функцию рованию	Умеренная боль, требуется прием анальгетиков и (или) боль, мешающая функции нированию, но не ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Сильная боль; прием анальгетиков и (или) боль, ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Боль, вызывающая потерю трудоспособности	Нарушение, которое характеризуется чувством выраженного дискомфорта в суставах.



ОМИЗ	Нарушения опорно-двигательного аппарата	Артрит	Незначительная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава, мешающая функциональности, но не мешает функциональности	Умеренная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава, мешающая функциональности, но не ограничивающая способность к выполнению повседневных действий по самообслуживанию	Сильная боль, сопровождающаяся воспалением, эритемой или отеком сустава и ограничивающая способность к выполнению действий по самообслуживанию	Необратимое и (или) приводящее к инвалидности разрушение суставов	Нарушение, которое характеризуется воспалением, поражающим сустав.
ОМИЗ	Нарушения опорно-двигательного аппарата	Миалгия	Миалгия, не ограничивающая способность к выполнению каких-либо действий	Болезненность мышц (не в местах инъекций) или умеренное нарушение способности к деятельности	Сильная болезненность мышц с выраженным нарушением способности к деятельности	Ярко выраженный мионекроз	Нарушение, которое характеризуется выраженным значительным чувством дискомфорта, возникающим в мышце или группе мышц.

ОТКНЯ	Неврологические нарушения	Угнетенный уровень сознания	Угнетенный уровень ясности сознания	Седация; медленная реакция на раздражители; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию	Трудное пробуждение	Опасные для жизни последствия	Нарушение, которое характеризуется снижением способности к восприятию информации и генерации ответов на вопросы
ОТКНЯ	Неврологические нарушения	Дистевзия	Изменение вкуса, но без изменений в питании	Изменение вкуса с изменениями в питании (например, биоактивные пищевые добавки), токсичный или неприятный вкус; потеря вкуса.	Н/д	Н/д	Нарушение, которое характеризуется аномальным восприятием вкуса пищевых продуктов; это может быть связано со снижением способности к восприятию запаха.
ОМИЗ	Неврологические нарушения	Нарушения мышечной силы	Субъективная слабость, отсутствуют объективные симптомы/признаки	Объективные симптомы/признаки легкой степени, отсутствуют снижение деятельности	Объективная слабость, ограниченная деятельность	Паралич	Нарушение, которое характеризуется снижением силы мышц в одном или нескольких участках тела.
ОМИЗ	Неврологические нарушения	Нейроцеребральные нарушения	Незначительное нарушение координации, дисдиадохикинез	Интенционное дрожание, дисметрия, невнятная речь; нистагм	Локомоторная атакия	Потеря трудоспособности	Общий масштаб нейроцеребральных нарушений.

ОМИЗ	Неврологические нарушения	Нейросенсорные нарушения	Незначительное нарушение чувствительности (сниженная чувствительность, например, к вибрации, мер, к вибрации, уколам, потеря чувствительности пальцев ног к теплу/холоду), локальное или симметричное расширение нарушения; или изменение вкуса, обоняния, зрения и (или) слуха; и (или) нарушение восприятия вибрации 1 уровня (легкая потеря чувствительности).	Умеренное нарушение (умеренное снижение чувствительности, например, к вибрации, уколам, потеря чувствительности лодыжек к теплу/холоду) и (или) нарушение положения суставов; и (или) нарушение восприятия вибрации 2 уровня (умеренная потеря чувствительности).	Тяжелое нарушение (снижение или потеря чувствительности коленей или запястий); и (или) нарушение восприятия вибрации 3 уровня (серьезные нарушения) и (или) миостатический рефлекс 1 уровня.	Потеря чувствительности распространяется на конечности и туловище; паралич или судороги; и (или) миостатический рефлекс 0 уровня.	Общий масштаб нейросенсорных нарушений.
------	---------------------------	--------------------------	---	---	--	---	---

ОМИЗ	Неврологические нарушения	Парестезия (жжение, покалывание и т. д.)	Легкий дискомфорт; лечение не требуется;	Умеренный дискомфорт; требуется наркотическая анальгезия; и (или) субьективная оценка сенсорной невропатии 4-6 с любой стороны путем проведения БСПН.	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая анальгезия для улучшения симптомов; и (или) субьективная оценка сенсорной невропатии 7-10 с любой стороны путем проведения БСПН.	Потеря трудоспособности; отсутствие реакции на наркотическую анальгезию.	Нарушение, которое характеризуется функциональными нарушениями сенсорных нейронов, что приводит к аномальным кожным ощущениям, покалывания, онемения, давления, холода, тепла, проявляющимися при отсутствии источников воздействия.
ОТКНЯ	Неврологические нарушения	Судороги	Кратковременные частичные судороги; без потери сознания	Кратковременные генерализованные судороги	Множественные судороги, несмотря на медицинское вмешательство	Опасные для жизни; длительные повторные судороги	Нарушение, которое характеризуется внезапными непроизвольными скелетными мышечными сокращениями, возникающими в результате церебрального нарушения или нарушений в стволе мозга.
ОТКНЯ	Неврологические нарушения	Синкопа	Н/д	Н/д	Обморок; ортостатический коллапс	Н/д	Нарушение, которое характеризуется внезапной потерей сознания, вызванной недостаточным кровоснабжением головного мозга.

ОТКНЯ	Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Задержка роста плода	Н/д	На < 10 % процентиля веса для гестационного возраста	На < 5 % процентиля веса для гестационного возраста	На < 1 % процентиля веса для гестационного возраста	Нарушение, которое характеризуется ингибированием роста плода, в результате чего плод не достигает своего потенциального веса.
ОТКНЯ	Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Преждевременные роды	Рождение живого ребенка в период > 34–37 недели гестации	Рождение живого ребенка в период > 24–28 недели гестации	Рождение живого ребенка в период > 24 или менее недель гестации	Рождение живого ребенка в период > 24 или менее недель гестации	Нарушение, которое характеризуется родами живого плода до достижения нормального гестационного возраста. Как правило, преждевременные роды могут произойти в период между 20-й и 37-й неделями гестации.
ОТКНЯ	Психиатрические нарушения	Тревожность	Легкие симптомы; медицинское вмешательство не требуется; и (или) оценка 1–17 по шкале Гамильтона для оценки выраженной тревоги.	Умеренные симптомы; ограничение способности к выполнению повседневных действий по самообслуживанию; и (или) оценка 18–24 по шкале Гамильтона для оценки выраженной тревоги.	Серьезные симптомы; ограничение способности к выполнению повседневных действий по самообслуживанию; и (или) оценка 25–30 по шкале Гамильтона для оценки выраженной тревоги.	Опасность для жизни; оценка > 30 по шкале Гамильтона для оценки выраженной тревоги; и (или) требуется госпитализация.	Нарушение, которое характеризуется чувством опасения и страха, сопровождается беспокойством, напряжением, тахикардией и одышкой, связанными с четко определенным источником воздействия.

ОТКНЯ	Психиатрические нарушения	Депрессия	Легкие депрессивные симптомы; и (или) оценки 1-9 по шкале PHQ9 для оценки выраженности депрессии.	Умеренные депрессивные симптомы; ограничение способности к выполнению повседневных инструментальных действий по самообслуживанию; и (или) оценка 10-14 по шкале PHQ9 для оценки выраженности депрессии.	Тяжелые депрессивные симптомы; ограничение способности к выполнению повседневных элементарных действий по самообслуживанию; госпитализация не требуется; и (или) оценка 15-19 по шкале PHQ9 для оценки выраженности депрессии.	Опасные для жизни последствия, угроза причинения вреда самому себе или другим лицам; оценка 20-27 по шкале PHQ9 для оценки выраженности депрессии; и (или) требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется меланхолическими чувствами горя или несчастья.
ОТКНЯ	Психиатрические нарушения	Психоз	Легкие психотические симптомы	Умеренные психотические симптомы (например, неслаженная речь; тест на нарушение восприятия)	Тяжелые психотические симптомы (например, полупаранойя, полная дезорганизация); госпитализация не требуется	Опасные для жизни последствия, угроза причинения вреда самому себе или другим лицам; требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется изменением личности, нарушением функций и потерей связи с реальностью. Оно может быть проявлением шизофрении, биполярного нарушения или опухоли головного мозга.

ОТКНЯ	Психиатрические нарушения	Суицидальное мышление	Частые мысли о смерти при отсутствии желаний убить себя	Мысли о суициде без осознания намерения	Конкретный план для совершения суицида без серьезного намерения умереть; госпитализация может не потребоваться	Конкретный план для совершения суицида с серьезным намерением умереть; требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется возникновением мыслей о суициде.
ОТКНЯ	Психиатрические нарушения	Попытка суицида	Н/д	Н/д	Попытка суицида или жест без намерения умереть; госпитализация может не потребоваться	Попытка суицида с намерением умереть; требуется госпитализация	Нарушение, которое характеризуется нанесением повреждений самому себе в попытке покончить с жизнью.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность	Повышение уровня креатинина на > 0,3 мг/дл [26,5 мкмоль/л]; уровень креатинина в 1,5 - 2,0 раза превышает исходный уровень	Уровень креатинина в 2-3 раза превышает исходный уровень	Уровень креатинина в > 3 раза превышает исходный уровень или составляет > 4,0 мг/дл [353,7 мкмоль/л]; требуется госпитализация	Опасные для жизни последствия; требуется диализ	Нарушение, которое характеризуется острой потерей функции почек, и традиционно классифицируется как преренальная (низкий кровотока в почках), ренальная (повреждение почек) и постренальная причина (непроходимость мочеточника или обструкция мочевого пузыря).



ОТКНЯ	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Хроническое заболевание почек	РСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) или КК (клиренс креатинина) < НГН - 60 мл/мин/1,73 м2 или наличие протеинурия 2+; белок/креатинин в моче > 0,5	РСКФ или КК 59 - 30 мл/мин/1,73 м2	РСКФ или КК 29 - 15 мл/мин/1,73 м2	РСКФ или КК < 15 мл/мин/1,73 м2; требуется диализ или пересадка почек	Нарушение, которое характеризуется постепенной и, как правило, необратимой потерей функции почек в результате почечной недостаточности.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Азооспермия	Н/д	Н/д	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте	Н/д	Нарушение, которое характеризуется пониженными лабораторными исследованиями, указывающими на полное отсутствие сперматозоидов в семени.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Гинекомастия	Бессимптомное увеличение груди	Симптоматическая гинекомастия (например, боль или психосоциальное воздействие)	Тяжелые симптомы; требуется выборочное оперативное вмешательство	Н/д	Нарушение, которое характеризуется чрезмерным развитием груди у мужчин.

ОТКНЯ	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нерегулярная менструация	Периодические нарушения менструальных циклов от 1 до 3 месяцев	Периодические нарушения менструальных циклов от 4 до 6 месяцев	Постоянная аменорея в течение более 6 месяцев	Н/д	Нарушение, которое характеризуется нерегулярным циклом или пролонгацией менструации.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Меноррагия	Симптомы легкой степени; требуется прием железосодержащих препаратов	Симптомы умеренной степени; требуется медицинское вмешательство (например, прием гормонов)	Симптомы тяжелой степени; требуется переливание крови; требуется хирургическое вмешательство (например, гистерэктомия)	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется аномальным тяжелым вагинальным кровотечением во время менструации.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Олигоспермия	Концентрация сперматозоидов > 48 миллионов/мл или подвижность сперматозоидов > 68 %	Концентрация сперматозоидов 13 - 48 миллионов/мл или подвижность сперматозоидов 32 - 68 %	Концентрация сперматозоидов < 13 миллионов/мл или подвижность сперматозоидов < 32 %	Н/д	Нарушение, которое характеризуется снижением концентрации сперматозоидов в семени.
ОМИЗ	Респираторные нарушения	Острые бронхоспазмы	Транзиторные; лечение не требуется; 70–80 % ОФВ1 при пиковой скорости выдоха	Требуется лечение; состояние нормализуется путем приема бронхолитических средств; ОФВ1 50–70 % (при пиковой скорости)	Состояние не нормализуется при приеме бронхолитических средств; ОФВ1 25–50 % при пиковой скорости; или присутствуют ретракции	Цианоз; ОФВ1 < 25 % при пиковой скорости или необходима интубация	Нарушение, которое характеризуется внезапным сокращением гладких мышц бронхальной стенки.

ОМИЗ	Респираторные нарушения	Кашель	Транзиторный; лечение не требуется	Постоянный кашель; подвергается лечению	Пароксизмальный кашель; неконтролируется лечением	Н/д	Нарушение, которое характеризуется внезапным, часто повторяющимся спазматическим сокращением полости грудной клетки, что приводит к форсированному выходу воздуха из легких и, как правило, сопровождается характерным звуком.
ОМИЗ	Респираторные нарушения	Одышка	Одышка при напряжении	Одышка при нормальной деятельности	Одышка в состоянии покоя	Одышка, требующая проведения кислородной терапии	Нарушение, которое характеризуется некомфортным ощущением осложненного дыхания.
ОМИЗ	Нарушения со стороны кожи	Водянка	< 15 мм	15-30 мм	> 30 мм	Н/д	Нарушение, которое характеризуется отечностью в результате чрезмерного накопления жидкости.
ОМИЗ	Нарушения со стороны кожи	Эритема	< 15 мм	15-30 мм	> 30 мм	Н/д	Нарушение, которое характеризуется покраснением участка кожи.

ОМИЗ	Нарушения со стороны кожи	Индурация	< 15 мм	15-30 мм	> 30 мм	Н/д	Нарушение, которое характеризуется затвердением участка кожи.
ОТКНЯ	Нарушения со стороны кожи	Реакция в месте инъекции	Болезненность, сопровождающаяся вождающаяся или не сопровождающаяся связанными симптомами (например, жар, покраснение, зуд)	Боль; липодистрофия, во- дянка, флебит	Образование язв или некроз; тяжелое повреждение тканей; требуется операция- тивное вмешательство	Опасные для жизни последствия; требуется срочное медицинское вмешательство	Нарушение, которое характеризуется интенсивной неблагоприятной реакцией (как правило, иммуно- логического происхождения), развивающейся в месте инъекции.
ОМИЗ	Нарушения со стороны кожи	Симптомы кожно-слизистого раздражения	Эритема; зуд	Диффузия, ма- куло-папулез- ная сыпь, сухая десквамация	Везикуляция или влажная десквамация или образование язв	Экфолиатив- ный дерматит, поражение слизистых оболочек или эритема, полиморфные проявления или подозре- ние на син- дром Стивен- са-Джонсона, или некроз, требующий операции	Общие нарушения со стороны кожи, начиная от признаков и сим- птомов (например, зуд) и заканчивая состоянием кожи, имеющим опасные для жизни послед- ствия (например, синдром Стивен- са-Джонсона)
ОМИЗ	Нарушения со стороны кожи	Зуд	Легкий зуд в месте инъек- ции	Умеренный зуд в месте инъек- ции	Зуд по всему телу	Н/д	Нарушение, кото- рое характеризу- ется интенсивным ощущением зуда.



**Шкала оценки степени тяжести - ИНДЕКС**

Таблица 30.

Система организма	Название состояния
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Нарушенная частота сердечных сокращений без продленного интервала QT
	Повышенная концентрация сердечного тропонина I
	Повышенная концентрация сердечного тропонина T
	Сниженная фракция выброса
	Электрокардиограмма с откорректированным продленным интервалом QT
	Кровоизлияние, потеря крови
	Гипертония
	Гипотония
	Перикардит
Химический анализ	Повышенная концентрация азота мочевины крови
	Высокая концентрация холестерина
	Повышенная концентрация креатинина
	Повышенная концентрация билирубина
	Гиперкальцемия (с учетом поправки на альбумин)
	Гипергликемия (не натошак и отсутствие диабета в анамнезе)
	Гиперкалиемия
	Гипермагниемия
	Гипернатремия
	Гипертриглицеридемия
	Гиперурикемия (мочевая кислота)
	Гипоальбуминемия
	Гипокальцемия (с учетом поправки на альбумин)
	Гипогликемия
	Гипокалиемия
	Гипомагниемия
	Гипонатремия
Гипофосфатемия	
Повышенная концентрация лактаты (лактатацидоз)	

Нарушения со стороны органов слуха	Слух нарушен
	Звон в ушах
	Вестибулярное нарушение
Эндокринные нарушения	Гипертириозидизм
	Гипотиреоз
Ферменты	Повышенная концентрация аланинаминотрансферазы (АЛТ или СГОТ)
	Повышенная концентрация щелочной фосфатазы
	Повышенная концентрация амилазы
	Повышенная концентрация аспартатаминотрансферазы (АСТ или СГОТ)
	Повышенная концентрация креатинфосфокиназы
	Повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)
	Повышенная концентрация липазы
	Сниженная концентрация панкреатического фермента
Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта
	Нарушения со стороны органа зрения, прочие
	Поражение зрительного нерва
	Ретинопатия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор
	Диарея
	Диспепсия
	Тошнота
	Дискомфорт в ротовой полости/дисфагия
	Панкреатит
	Рвота
Нарушения общего характера	Патологическая усталость
	Повышенная температура (во рту)
	Головная боль
	Дисфория
	Боль



Гематология	% полиморфно-ядерных лейкоцитов + повышенная концентрация ленточных клеток
	Низкое абсолютное количество нейтрофилов
	Увеличенное время образования и активности тромбопластина (ВОиАТ)
	Анемия
	Пониженное количество CD4-лимфоцитов
	Лихорадочная нейтропения
	Продукт расщепления фибрина
	Сниженная концентрация гаптоглобина
	Повышенная концентрация гемоглобина
	Гемолиз
	Высокая концентрация фибриногена
	Повышенный международный коэффициент нормализации
	Лейкоцитоз
	Низкая концентрация фибриногена
	Сниженная концентрация лимфоцитов
	Повышенная концентрация лимфоцитов
	Метгемоглобин
	Сниженная концентрация тромбоцитов
	Увеличенное время коагуляции крови (ВКК)
Сниженная концентрация белых кровяных клеток	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность
Иммунологические нарушения	Аллергическая реакция
	Аутоиммунное нарушение
Инфекции	Инфекции
Исследования	Сниженная диффузионная способность по окиси углерода
	Сниженный объем форсированного выдоха (ОФВ)
	Аномальная жизненная емкость легких
	Прирост массы
	Потеря массы

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Обезвоживание
	Ожирение
Нарушения опорно-двигательного аппарата	Артралгия (боль в суставах)
	Артрит
	Миалгия
	Тендинопатия
Неврологические нарушения	Угнетенный уровень сознания
	Дисгевзия
	Нарушения мышечной силы
	Нейроцеребральные нарушения
	Нейросенсорные нарушения
	Парестезия (жжение, покалывание и т. д.)
	Судороги
	Синкопа
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Задержка роста плода
	Преждевременные роды
Психиатрические нарушения	Тревожность
	Депрессия
	Психоз
	Суицидальное мышление
	Попытка суицида
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность
	Хроническое заболевание почек
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Азооспермия
	Гинекомастия
	Нерегулярная менструация
	Меноррагия
	Олигоспермия

Респираторные нарушения Нарушения со стороны кожи	Острые бронхоспазмы
	Кашель
	Одышка
	Водянка
	Эритема
	Индурация
	Реакция в месте инъекции
	Симптомы кожно-слизистого раздражения
	Зуд
	Сыпь в месте инъекции
	Гипо- и гиперпигментация
Анализ мочи	Гематурия
	Протеинурия













## Приложение 3

**Таблица 32. Перечень лекарственных средств, необходимых для купирования нежелательных явлений у ТБ пациентов**

№	Наименование ЛС	Дозировка и форма выпуска	Применение
1	Метоклопрамид	Таблетки 10 мг; р-р д/в/в и в/м введения 5 мг/мл	Противорвотное средство
2	Ондансетрон	Таблетки 4 и 8 мг, р-р для в/в и в/м введения 2 мг/мл	Противорвотное средство
3	Ранитидин	Таблетки 150 мг	H <sub>2</sub> -блокаторы
4	Фамотидин	Таблетки 20 мг, 40 мг	H <sub>2</sub> -блокаторы
5	Омепразол	Капсулы 20 мг	Ингибиторы протонного насоса
6	Лоперамид	Таблетки и капсулы 2 мг	Противодиарейное средство
7	Соли для пероральной регидратации	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Регидратационные средства
8	Флуконазол	Капсула 50 мг, 100 мг, 150 мг	Противогрибковые средства
9	Амитриптилин	Таблетки 25 мг	Трициклические антидепрессанты (при депрессивных расстройствах)
10	Флуоксетин	Капсулы 20 мг	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (при депрессивных расстройствах)
11	Диазепам	Таблетки 2 мг, 5 мг	Бензодиазепины (седативное, противосудорожное действие)
12	Клоназепам	Таблетки 0,5 мг, 2 мг	Бензодиазепины (седативное, противосудорожное действие)
13	Фенитоин	Таблетки 100 мг	Противосудорожное действие
14	Карбамазепин	Таблетки 100 мг, 200 мг	Противосудорожное действие
15	Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Таблетки 200 мг, 500 мг	Противосудорожное действие
16	Фенобарбитал	Таблетки 100 мг	Противосудорожное действие
17	Галоперидол	Таблетки 1,5 мг; 5 мг	Антипсихотические средства
18	Рisperидон	Таблетки 2 мг; 4 мг	Антипсихотические средства
19	Хлорпромазин	Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг; р-р для инъекций: 25 мг (гидрохлорид)/мл в 2 мл ампуле	Антипсихотические средства
20	Пиридоксина гидрохлорид	Таблетки 25 мг, 50 мг; р-р для инъекций 5 % 1 мл	Для профилактики периферической нейропатии и других проявлений нейротоксичности

21	Лоратадин	Таблетки 10 мг, пероральная суспензия 1 мг/мл	Антигистаминные средства
22	Дифенгидрамин	Таблетки 50 мг	Антигистаминные средства
23	Гидрокортизон	Мазь или крем для наружного применения 1%	Кортикостероиды (при кожных проявлениях)
24	Хлоропирамин	Таблетки 25 мг, р-р для инъекций 20 мг/мл	Антигистаминные средства
25	Парацетамол	Таблетки 100 мг; 500 мг	НПВС
26	Ибупрофен	Таблетки 200 мг; 400 мг; 600 мг	НПВС
27	Диклофенак	Таблетки 25 мг, 50 мг, 75 мг, 150 мг	НПВС
28	Фуросемид	Таблетки 40 мг; р-р для инъекций 10 мг/мл	Петлевые диуретики
29	Спиронолактон	Таблетки 25 мг	Калий сберегающий диуретик
30	Левотироксин	Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	Замещающий гормон щитовидной железы
31	Сальбутамол	Аэрозоль для ингаляций 100 мкг	Ингаляционные бета-агонисты (для лечения бронхоспазма)
32	Беклометазон	Аэрозоль для ингаляций 50 мкг; 100 мкг	Ингаляционные кортикостероиды (для лечения бронхоспазма)
33	Преднизолон	Таблетки 5 мг, 20 мг; р-р для инъекций: 30 мг по 1 мл	Кортикостероиды
34	Дексаметазон	Инъекции 4 мг/мл	Кортикостероиды
35	Железа сульфат	Таблетки 60 мг	Антианемические средства
36	Железа сульфат + фолиевая кислота	Таблетки 60 мг + 400 мкг	Антианемические средства
37	Калия аспарагинат + магния аспарагинат	Таблетки 158 мг + 140 мг, 175 мг + 175 мг	Препараты К и Mg
38	Калия хлорид	Таблетки 600 мг	Препараты К
39	Урсодезоксихолевая кислота	Капсулы 250 мг	Гепатопротекторное средство
40	Габапентин	Капсулы 300 мг	Для лечения нейропатической боли
41	Прегабалин	Капсулы 300 мг	Для лечения нейропатической боли

## Приложение 4

**Таблица 33. Оценочный лист (чек-лист) по активному мониторингу безопасности противотуберкулезных препаратов (аМБП) для больных с ТБ**

Область/район/город:	
Уровень:	
Название лечебной организации:	
Дата проведения:	
ФИО представителя лечебной организации:	
ФИО, который/ая осуществляющий мониторинговый визит:	

Лабораторно-инструментальные исследования			
	Да	Нет	Примечание
Общий анализ крови:			
- гемоглобин;			
- эритроциты;			
- лейкоциты;			
- тромбоциты			
Биохимические тесты, характеризующие функцию почек:			
- мочевины;			
-сывороточный креатинин (СКФ);			
- анализ мочи			
Биохимические тесты, характеризующие функцию печени:			
- общий билирубин и его фракции;			
- АсАТ;			
- АлАТ			
Калий			
Магний			
Кальций			
Мочевая кислота			
Тиреотропный гормон			
Альбумин			
Липаза			
Амилаза			
Молочная кислота			
Глюкоза в крови			
Гликозилированный гемоглобин / HbA1c			
Антиген HBs вируса гепатита			
Антитела к вирусу гепатита С			
Исследование на ВИЧ			
CD4			
Вирусная нагрузка ВИЧ			
Тест на беременность (для женщин)			
ПЦР на COVID-19			

Клиническое обследование			
	Да	Нет	Примечание
Измерение массы тела			
Скрининг на периферическую нейропатию			
Скрининг на остроту зрения (таблица Сивцева Д.А.)			
Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара)			
Скрининг депрессии			
Скрининг боли			
Расчет интервала QTcF			
Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)			
Учетно-отчетная система			
	Да	Нет	Примечание
Измерение массы тела			
Скрининг на периферическую нейропатию			
Скрининг на остроту зрения (таблица Сивцева Д.А.)			
Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара)			
Скрининг депрессии			
Скрининг боли			
Расчет интервала QTcF			
Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)			
Учетно-отчетная система			
	Да	Нет	Примечание
Зафиксированы выявленные НЯ в ТБ01 и ТБ01У за предыдущий квартал			
Число пациентов, у которых проводилась замена ПТП по причине их непереносимости за предыдущий квартал			
Число желтых карт заполненных и отправленных за предыдущий квартал			
Наличие препаратов для купирования НЯ			
Если ответ «да» указать в примечании			

№	Отмеченные достижения	Выявленные проблемы/трудности	Рекомендации к действию	Срок выполнения	Ответственное лицо

Представитель который/ая осуществлял мониторинговый визит: \_\_\_\_\_

Представитель лечебного учреждения: \_\_\_\_\_



