

2022 г

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

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

Клиническая проблема

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Название документа

Клинический протокол по диагностике и лечению лекарственно устойчивого туберкулеза

Целевые группы

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

Цель клинического протокола

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

Дата создания

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

Адрес для переписки с рабочей группой

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

Состав рабочей группы по пересмотру Клинического протокола

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

Рецензенты:

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

Идрисова Мария – советник НТП по лекарственно устойчивому туберкулёзу

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ ЛУ-ТБ

Регистрация пациентов проводится на основании самой последней истории лечения пациента.

Таблица 1. Классификация случаев

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

ДИАГНОСТИКА

Для проведения первичного обследования пациента с предполагаемым ТБ следует:

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

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

При наличии признаков ТБ, пациенту проводится диагностический алгоритм.

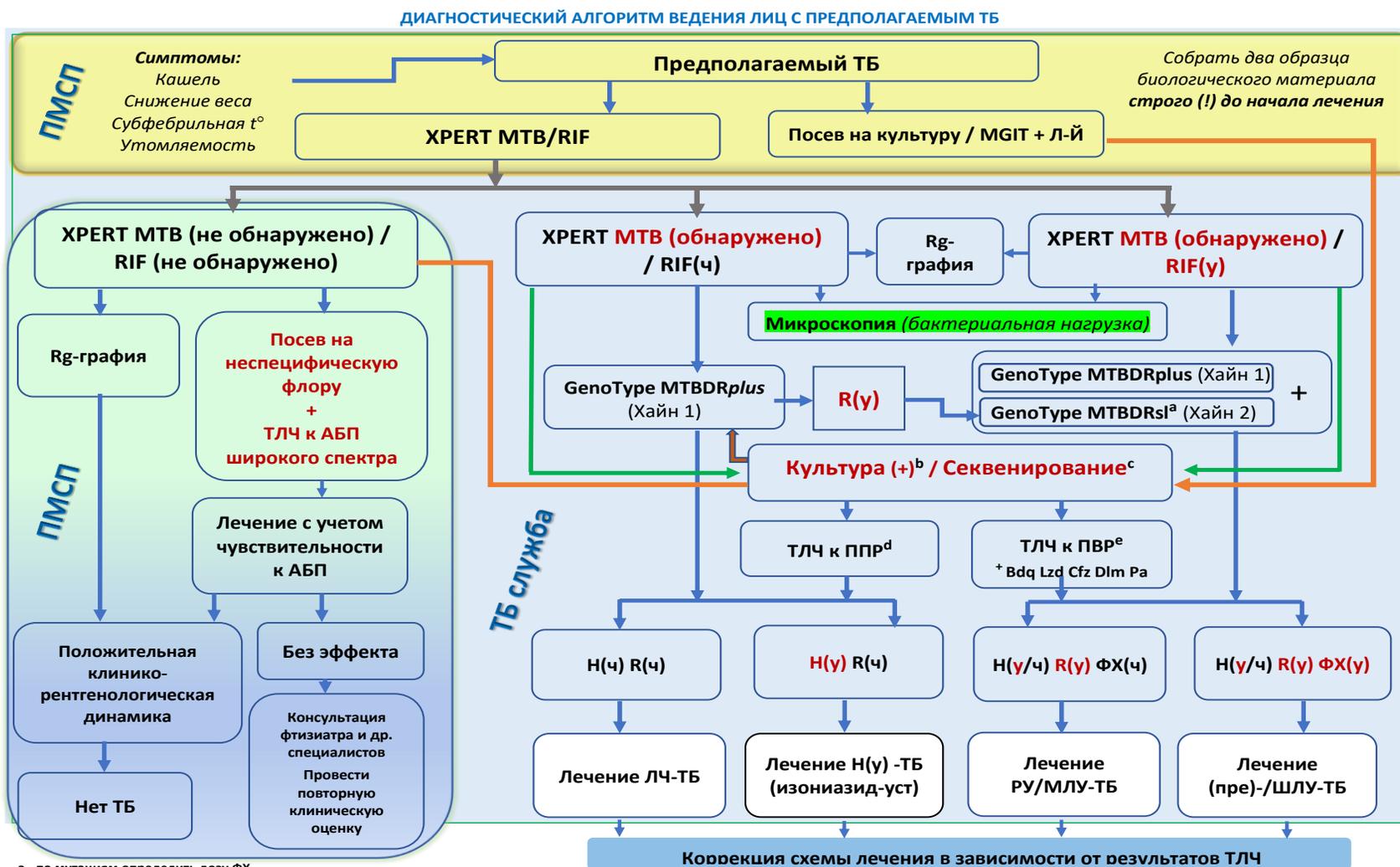
- На уровне учреждений первичной медицинской помощи, два образца мокроты (или другого биологического материала) должны быть собраны строго **до начала лечения(!)** для проведения молекулярного теста GeneXpert MTB/RIF и посева (Схема 1). Один из образцов должен быть утренним.
- У детей при отсутствии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

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

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

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

Схема 1. Диагностический алгоритм ведения лиц с предполагаемым ТБ



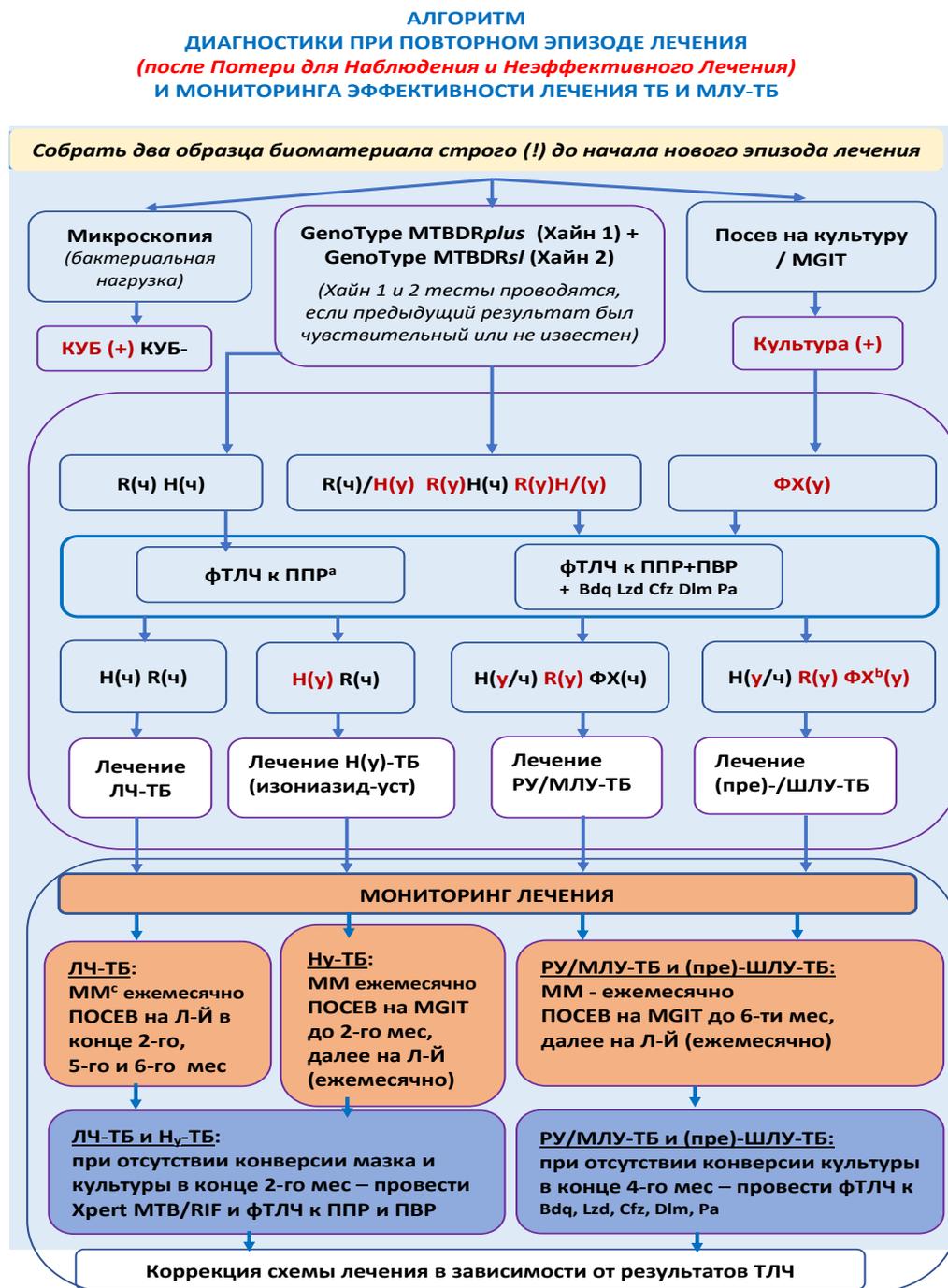
a - по мутациям определить дозу ФХ
b - при отрицательном результате MTBDR plus, но культура положительная - повторить MTBDR plus
c - до момента расширения мощностей лаборатории, секвенирование МБТ проводить из образцов мокроты с результатами Rif устойчивости, выявленными методом GeneXpert MTB/RIF
d - кроме H и R
e - кроме ФХ

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

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

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

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



а - кроме Н и R. Проводится для пациентов с ЛЧ-ТБ и Н_у в предыдущем эпизоде

б - по генным мутациям определить дозу ФХ

с - микроскопия мазка

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

Основная модель ведения пациентов

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

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

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

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

КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ БЕДАКВИЛИН

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

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

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

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

Критерии для взятия на лечение на КРЛ с бедаквилином

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

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

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ (ДЛИТЕЛЬНЫЙ) РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ЛУ-ТБ

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

Таблица 4. Классификация препаратов

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

Составление индивидуального/длительного режима лечения для ЛУ-ТБ пациентов

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

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

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

Все случаи определения исхода лечения у детей проводится через центральный консилиум

Мониторинга лечения РУ/МЛУ-ТБ

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

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (мКРЛ)⁴

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

Продолжительность лечения составляет 39 недель.

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

Критерии включения

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

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

Критерии исключения

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

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

Схемы лечения

Для взрослых и детей старше 6 лет:

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

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

Для детей 6 лет и младше:

39 недель Lfx + Dlm + Lzd + Cfz

Дозировки лекарственных препаратов представлены в Приложении 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

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

Таблица 5. Определения результатов лечения ЛУ -ТБ

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

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

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

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

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ И МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

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

При лечении пациентов могут возникнуть нежелательные явления различной степени тяжести.

Таблица 7. Степень тяжести проявлений нежелательных явлений

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (2021) <https://www.euro.who.int/tuberculosis/publications>.
2. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
6. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions 17-19 November 2020
7. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019, <http://apps.who.int/iris>.
8. WHO TB country profile Kyrgyzstan: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/> Last accessed 22.04.2017.
9. Treatment guidelines for multidrug – and rifampicin - resistant tuberculosis, WHO. 2018 update
10. Определения и система отчетности по туберкулезу, WHO. 2013
11. Companion handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO. 2014
12. Guidelines for Clinical and Operation Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD. 2013
13. Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis, 2017. WHO
14. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью, применяя современные быстрые молекулярные методы, ВОЗ. 2017
15. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018
16. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017.
17. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15:353.
18. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17].
19. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuçq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.
20. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach - Second edition, 2016
21. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB, WHO, 2014
22. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6–16.
23. Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, Magee MJ, Blumberg HM. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(5): 391–6.

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

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

*Дозы рекомендованы ВОЗ 2019 г

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

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

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