

Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики

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

0

Национальный Центр Фтизиатрии 2022 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Ключевые слова.....	2
2. Список сокращений	3
3. Основные определения	4
4. Краткая информация.....	6
5. Этиология, патогенез, эпидемиология.....	6
6. Классификация случаев РУ/ МЛУ /ШЛУ ТБ.....	7
7. Диагностика.....	8
- Алгоритм диагностики и ведения лиц с предполагаемым ТБ / ЛУ ТБ	10
- Алгоритм диагностики при повторном эпизоде лечения (после потери для наблюдения и неэффективного лечения) и мониторинга эффективности лечения ТБ и МЛУ ТБ.....	13
8. Лечение.....	16
- Лечение Изониазид-устойчивого ТБ (Ну-ТБ) и ПЛУ ТБ.....	16
- Краткосрочный режим лечения, содержащий бедаквилин.....	18
- Индивидуальный (длительный) режим лечения.....	20
- Модифицированный краткосрочный режим лечения (мКРЛ).....	23
9. Лечение внелегочного ТБ и туберкулезного менингита.....	24
10. Хирургическое лечение легочного туберкулеза.....	25
11. Результаты лечения.....	26
12. Лечение ЛУ ТБ в особых случаях.....	27
13. Активный мониторинг и менеджмент безопасности лечения.....	33
14. Наблюдение пациентов.....	35
15. Допуск к работе и учебе.....	36
16. Профилактика ТБ.....	37
17. Организация медицинской помощи.....	37
18. Информация для пациента.....	39
19. Список литературы.....	42
20. Приложение А1. Состав рабочей группы.....	43
21. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	44
22. Приложение В. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена <i>gug A</i> и <i>gug B</i> тестом GenoType MTBDRsl.....	48
23. Приложение С. Суточные пероральные дозировки ПТП для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг.....	49
24. Приложение D. Клинический мониторинг лечения МЛУ / ШЛУ ТБ.....	50

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
ПТК	Противотуберкулезный кабинет
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
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration)

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Бактериологически-подтвержденный ТБ (подтвержденный диагноз ТБ): Случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат 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 *Micobacterium Tuberculosis* к изониазиду и чувствительными к рифампицину.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

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

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология

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

Патогенез

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

старого ТБ очага или реинфекции (повторного заражения). ТБ может поражать любые органы и ткани, но чаще всего, в 80-85% случаев, поражаются легкие.

Эпидемиология

По данным глобального отчета ВОЗ, в 2018 г. в мире зарегистрировано 186 772 случая РУ-ТБ, из которых 97% пациентов были взяты на лечение. Это составляет лишь треть от общего количества пациентов (484 000), у которых, согласно оценкам, развился РУ-ТБ. Предполагается, что в том же году от МЛУ-ТБ умерло 214 000 человек.

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

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

Процент успешного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в когорте 2016 года составил 53,2%. Реализация мероприятий по борьбе с туберкулезом осуществляется на основе Программы Правительства Кыргызской Республики по борьбе с туберкулезом «Туберкулез-5» на 2017-2021 годы. НТП реализует руководящие принципы ВОЗ в диагностике и лечении туберкулеза, программное применение новых противотуберкулезных препаратов и краткосрочных режимов лечения МЛУ-ТБ, что повысило эффективность лечения в когорте подтвержденных случаев МЛУ-ТБ с 53,2% в 2017 году до 62,3% в 2018 г. Успех лечения МЛУ-ТБ пациентов, пролеченных краткосрочной схемой в когорте 2017 года составил – 79,8%, в когорте 2018 года – 81,3%.

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

Локализация туберкулезного процесса

Различают ТБ легких и ТБ внелегочной локализации.

ТБ легких подразумевает, что в патологический процесс вовлечена паренхима легких. Туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов (средостения или корня легкого) или туберкулезный плеврит, при отсутствии рентгенологических изменений в легких, расценивают как случаи внелегочного ТБ. Пациента с сочетанным ТБ легочной и внелегочной локализации классифицируют как больного ТБ легких.

Внелегочный ТБ подразумевает ТБ любого органа, кроме легких, например: ТБ плевры, лимфатических узлов, брюшины, мочеполовых органов, кожи, костей и суставов, мозговых оболочек. Диагноз ВЛ-ТБ должен быть основан хотя бы на одном положительном результате посева на *M. tuberculosis*, на гистологическом подтверждении или на наличии у больного явных клинических проявлений, типичных для активного ВЛ-ТБ.

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.

Сбор анамнеза у пациентов с подозрением на ТБ

<p>Симптомы ТБ</p>	<p>Выясните, нет ли у пациента симптомов ТБ легких, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы со стороны органов дыхания: <ul style="list-style-type: none"> - кашель на протяжении 2-х недель и более - боль в груди - одышка - кровохарканье • Прочие симптомы: <ul style="list-style-type: none"> - потеря веса - утомляемость - лихорадка - ночная потливость - потеря аппетита
	<p>Выясните, нет ли у пациента общих или локальных симптомов ВЛ-ТБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Общие симптомы: потеря веса, лихорадка или ночная потливость • Локальные симптомы зависят от того, какой орган поражен, например: <ul style="list-style-type: none"> - при ТБ лимфатических узлов отмечают их припухлость, иногда с образованием свищей, с гнойным отделяемым, - при ТБ суставов отмечают боль и припухлость суставов, - при ТБ менингите (обычно у детей) присутствуют головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц, сонливость, - кровь в моче при ТБ органов мочевого выделения
<p>Контакт с больным ТБ</p>	<p>Выясните не было ли у пациента контактов с больным ТБ дома, на работе, или в других местах (в настоящее время или в прошлом)</p>
<p>ТБ в анамнезе</p>	<p>Узнайте у пациента, устанавливали ли ему ранее диагноз ТБ, не принимал ли ранее противотуберкулезные препараты. При ТБ в анамнезе следует рассмотреть возможность рецидива заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Если пациент ранее болел ТБ, выясните, когда и как он лечился. • Сбор этих данных будет необходим для правильного выбора режима лечения:

	<p>- такие пациенты имеют более высокий риск приобретенной лекарственной устойчивости к одному или нескольким основным противотуберкулезным препаратам,</p> <p>- риск развития лекарственной устойчивости наиболее высок, если в прошлом проводили неадекватное лечение или пациент не соблюдал рекомендованный режим лечения</p>
--	---

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 (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 тест³** - как альтернативный тест в случае с подозрением на легочный туберкулез. Стул - это образец для исследования на МТБ, который можно собрать не инвазивным способом. Дети склонны проглатывать мокроту, когда кашляют, и было доказано, что ДНК *M. tuberculosis* выживает в жесткой кислой и пищевой среде желудочно-кишечного тракта.
- 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).

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

- Если методом GeneXpert MTB/RIF выявлена чувствительность к рифампицину, проводится GenoType MTBDR*plus* (Хайн) тест к препаратам первого ряда для определения чувствительности к рифампицину и/или изониазиду.
- Результаты (фТЛЧ) важны для принятия клинического решения на основе подтвержденной **чувствительности / устойчивости**.
- Если не выявлена устойчивость к изониазиду, следует начать лечение ТБ препаратами первого ряда.
- При выявленной устойчивости к изониазиду следует начать лечение по схеме для пациентов с Н_у-ТБ.
- Если обнаружены специфические мутации *inhA* (и отсутствуют мутации *katG*) высокая доза изониазида - 10 мг / кг в день - будет эффективной.

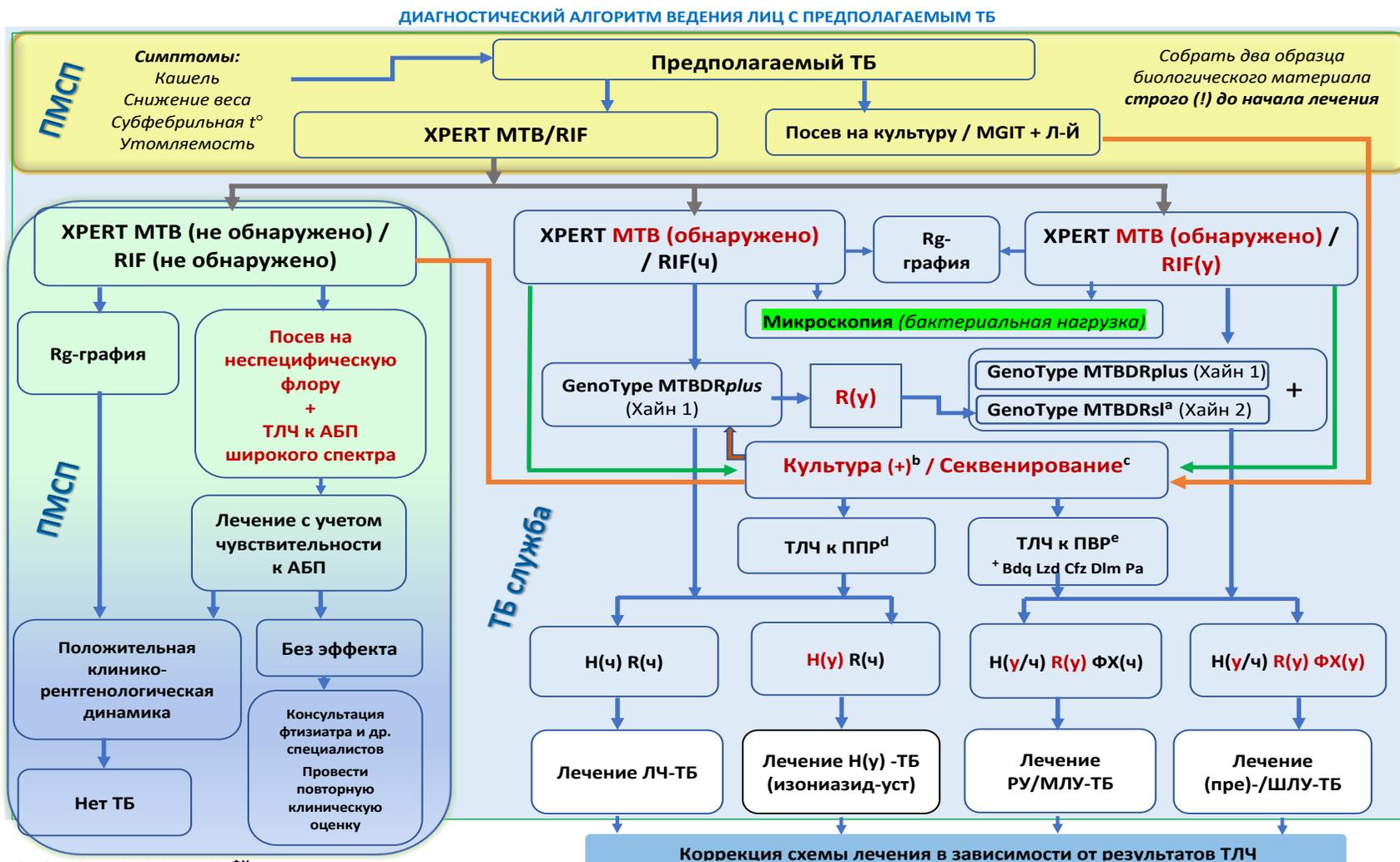
Вес	30-35 кг	36–45 кг	46-55 кг	56 и более
Н высокая доза	300 мг	400 мг	500 мг	600 мг

- В случае обнаружения мутаций *katG*, назначение изониазида не целесообразно.
- В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) следует начать лечение МЛУ-ТБ и провести молекулярный тест к препаратам первого ряда GenoType MTBDR*plus* и к препаратам второго ряда (GenoType MTBDR*sl*).
- На основе результатов теста GenoType MTBDR*sl* на чувствительность генов *gyrA* и *gyrB* к хинолонам, назначается соответствующая доза ФХ (*Приложение В*).
- Высокая доза Mfx назначается в соответствии с весом пациента.

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 препаратам первого ряда (кроме Н и R, если результаты уже известны), ТЛЧ к препаратам второго ряда (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



а - по мутациям определить дозу ФХ
 б - при отрицательном результате MTBDR plus, но культура положительная - повторить MTBDR plus
 в - до момента расширения мощностей лаборатории, секвенирование МБТ проводить из образцов мокроты с результатами Rif устойчивости, выявленными методом GeneXpert MTB/RIF
 д - кроме Н и R
 е - 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.**
- На основе результатов теста GenoType MTBDR*sl* на чувствительность генов *gyrA* и *gyrB* к хинолонам, назначается соответствующая доза ФХ (*Приложение В*).
- Высокая доза Mfx назначается в соответствии с весом пациента.

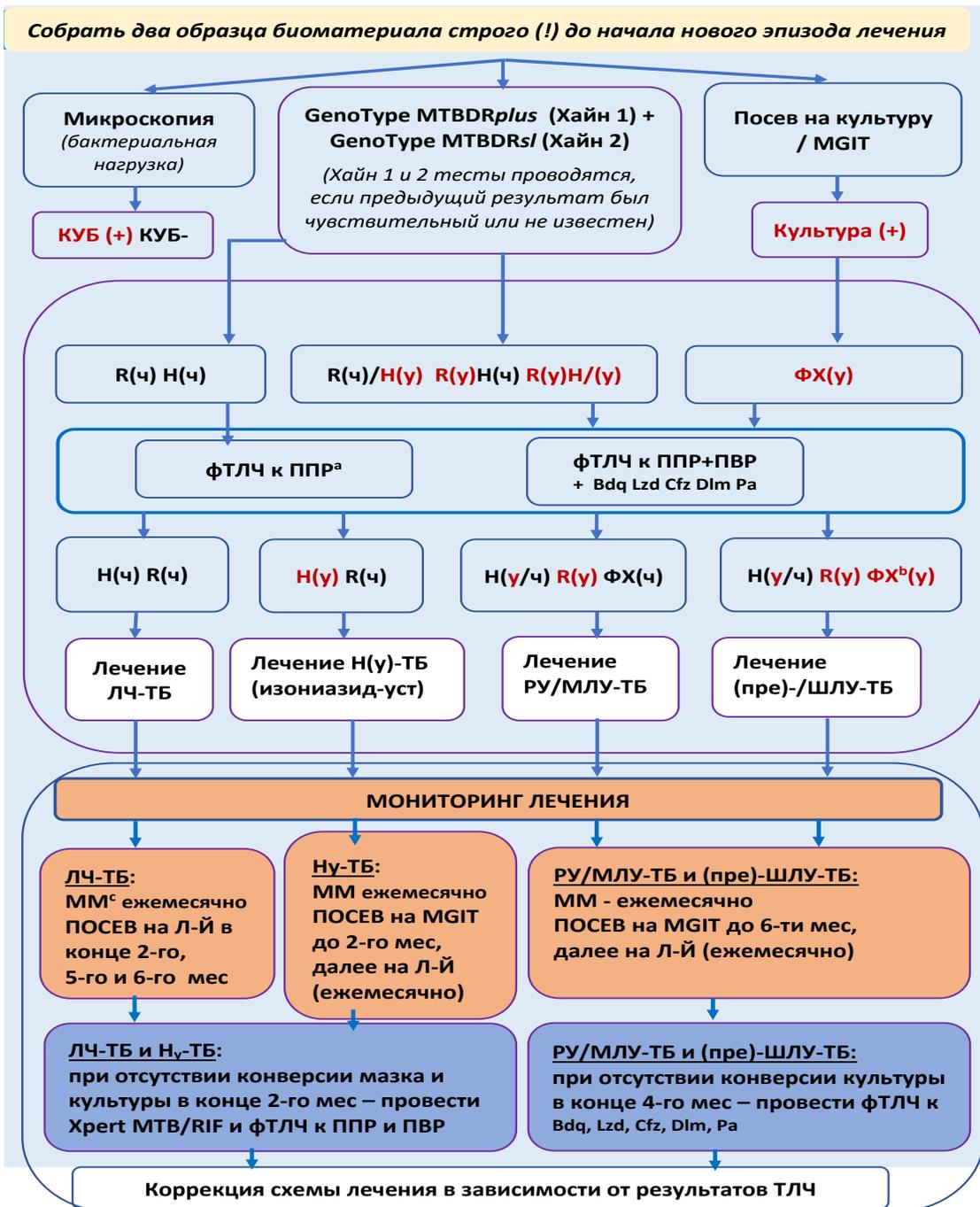
Вес	30-35 кг	36-55 кг	56 и более
Mfx стандартная доза	400 мг	400 мг	400 мг
Mfx высокая доза	400 мг	400-600 мг	800 мг

- Вне зависимости от результатов GenoType MTBDR*sl*, при получении положительного результата 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 Ну-ТБ – на MGIT в конце 1-го и 2-го мес, затем на Л-Й ежемесячно;

- Для пациентов с РУ/МЛУ/ШЛУ-ТБ – на МГИТ 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

**АЛГОРИТМ
 ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭПИЗОДЕ ЛЕЧЕНИЯ
 (после Потери для Наблюдения и Неэффективного Лечения)
 И МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ 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).
- Левофлоксацин добавляется в схему (H) REZ лечения пациентов с Н_у-ТБ, за исключением следующих случаев:
 - если нельзя исключить устойчивость к рифампицину (т. е. неизвестная чувствительность к рифампицину; результат теста GeneXpert MTB/RIF не определен/ либо выдал ошибку «err00»;
 - известная или предполагаемая устойчивость к левофлоксацину;
 - известная непереносимость фторхинолонов;
 - известный или предполагаемый риск удлинения интервала QT;
- При невозможности применения фторхинолонов, пациент получает лечение по схеме 6(H)REZ.
- Дозы ПТП назначаются в соответствии с весовой категорией, и корректируются в случае прибавки веса в ходе лечения (*Приложение С*).
- Не рекомендуется добавлять в схему лечения стрептомицин или другие инъекционные препараты.
- Если подтверждение устойчивости к изониазиду выявлено на поздних сроках лечения (в поддерживающей фазе), решение о начале 6-месячного курса (H) REZ-Lfx на этом этапе зависит от клинического состояния и микробиологического статуса пациента.
- Если обнаружены специфические генные мутации *inhA* (и в отсутствие мутаций *katG*) высокая доза изониазида - 10 мг / кг в день - будет эффективной. В случае обнаружения мутаций *katG*, использование высокой дозы изониазида не целесообразно.
- **Не следует добавлять в схему один дополнительный препарат** при клиническом ухудшении ТБ процесса или сохраненном положительном результате микроскопии мазка или посева после 2 месяцев лечения.
- При известной или предполагаемой устойчивости к другим препаратам составляется индивидуальный режим лечения.

- Продление курса более 6 месяцев может быть рассмотрено для пациентов:
 - с обширным процессом ТБ / полостными образованиями на рентгенограмме;
 - у пациентов с медленным наступлением конверсии мазка / посева. При этом необходимо исключить приобретение дополнительной устойчивости к рифампицину, а также устойчивости к фторхинолонам и пипразинамиду;
- Лекарственные взаимодействия: левофлоксацин потенциально может влиять на повышение концентрации ламивудина в организме, но не противопоказан к использованию с другими АРВ препаратами.
- Совместное применение левофлоксацина с пероральными антацидами, могут ухудшать его абсорбцию, интервал между приемами этих препаратов должен составлять не менее 2-х часов. Ограничение одновременного употребления молочных продуктов не требуется.

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)

- С целью мониторинга эффективности лечения проводится ежемесячно микроскопия мазка и посев на МГИТ до 2-го мес, затем на Л-Й до конца лечения.

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

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 MTBDRsl), 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.

Принципы лечения КРЛ с бедаквилином

- Дозы ПТП назначаются в соответствии с весовой категорией, и корректируются в случае прибавки веса в ходе лечения (*Приложение С*).
- Бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (24 недели).
- Изониазид (высокая доза) используется не более 4 мес.
- Если к концу 4-го мес. лечения микроскопия мазка или посев остается положительным, начальная фаза продлевается до конверсии мазка и/или посева; в общей сложности не более 6 мес.
- При положительном результате культуры в конце 4-го месяца лечения или позже необходимо провести ТЛЧ.
- Поддерживающая фаза составляет 5-6 месяцев лечения.
- Перевод на поддерживающую фазу следует проводить на основе 2-х отрицательных результатов культуры.
- Вместо левофлоксацина можно использовать моксифлоксацин.
- При непереносимости протионамида, возможна его замена на циклосерин.
- В ожидании результатов ТЛЧ, можно начать КРЛ, а при получении результатов устойчивости – скорректировать лечение по индивидуальной схеме **без перерегистрации случая**.

- В случае возникновения НЯ, требующих замены 2-х и более препаратов в схеме лечения, КРЛ должен быть заменен на ИРЛ **без перерегистрации случая**. Исключением будет являться «+» результат посева в конце 4-го мес лечения и позже.
- В случае приобретенной устойчивости к ПТП в конце 4-го мес лечения, результат оценивается как «НЛ», пациенту назначается новый эпизод в индивидуальном режиме.
- Мутация в гене *katG* означает высокий уровень устойчивости к изониазиду и низкий уровень устойчивости к Pto. В связи с этим изониазид нужно исключить из режима.
- Мутация в гене *inhA* означает, что высокая доза Н (10 мг/кг/сут) сохранила свою эффективность. Pto следует исключить из режима в связи с высокой устойчивостью.
- При одновременной мутаций *inhA* и *katG* лечение Н и Pto не будет эффективным.

Таблица 3. Мутации в генах *inhA* или *katG*

Мутации в гене	Уровень устойчивости* Изониазид ^{hd} (Н)	Протионамид (Pto)
<i>inhA</i>	Низкий	Высокий
<i>katG</i>	Высокий	Низкий
<i>inhA</i> и <i>katG</i>	Высокий	Высокий

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	E Dlm Z Ipm/Cln Mpm Am

Этионамид или Протионамид Пара-аминосалициловая кислота	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.
- Дозы ПТП назначаются в соответствии с весовой категорией, и корректируются в случае прибавки веса в ходе лечения (*Приложение D*).
- Бедаквилин назначается в возрасте от 6 лет и старше.
- Деламамид назначается в возрасте от 3 лет и старше.
- Для предотвращения развития НЯ (нейротоксических эффектов и / или миелосупрессии) с профилактической целью назначается пиридоксин (витамин В6) из расчета 50 мг на каждый препарат (линезолид и изониазид). При приеме циклосерина – пиридоксин назначается из расчета 50 мг на 1 капсулу (250 мг) препарата. Максимальная суточная профилактическая доза пиридоксина составляет не более 150 мг.

Принципы лечения

- Общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; продолжительность может быть увеличена в зависимости от реакции пациента на терапию.
- После отрицательной культуры продолжительность лечения может составлять 15 - 17 месяцев, общей длительностью курса не менее 18 месяцев.
- Лечение проводится 6 – 7 раз в неделю.
 - Хотя рекомендуемая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев, ВОЗ предлагает рассмотреть возможность сокращения длительности терапии в индивидуальном режиме у **детей младше 15 лет** сроком не менее **9 месяцев**.

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».
- Нет необходимости повторять исходные тесты (GeneXpert MTB/RIF) на чувствительность к рифампицину, поскольку устойчивость к этому препарату сохраняется.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (МКРЛ)⁴

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

Продолжительность лечения составляет 39 недель.

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,

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

- 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 D.

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТБ И ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА

Рекомендации в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ также применимы к пациентам с туб менингитом и внелегочным ТБ. В зависимости от конкретной локализации заболевания может потребоваться корректировка лечения.

- Лечение менингита при МЛУ-ТБ эффективнее всего назначать, согласно данным ТЛЧ и характеристике ПТП, которые проникают через гематоэнцефалический барьер: левофлоксацин и моксифлоксацин, а также этионамид/протионамид.
- У детей с менингитом, принимающих имипенем-циластатин, могут чаще отмечаться судороги (при лечении менингита и у детей предпочтительно использовать меропенем).
- Изониазид в высокой дозе и пипразинамид также могут проникать в спинномозговую жидкость в терапевтической концентрации; они будут эффективны в случае сохраненной чувствительности штаммов к ним.
- Парааминосалициловая кислота (ПАСК) и этамбутол плохо проникают в ЦНС и не должны рассматриваться в качестве эффективных средств при менингите, вызванном МЛУ-ТБ.
- Амикацин и стрептомицин проникают в ЦНС только при наличии менингеального воспаления.

***Примечание:** достаточная информация о проникновении в ЦНС клофазимина, бедаквилина и деламанида отсутствует.*

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ТБ

- Оперативное лечение является дополнением к химиотерапии и может принести пользу пациенту, если операция проведена высококвалифицированным хирургом и завершена отличным послеоперационным уходом.
- Решение об операции принимается консилиумом врачей с участием фтизиатров, хирургов, анестезиологов и других специалистов.
- У пациентов с МЛУ-ТБ одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких⁵.
- Для достижения безрецидивного результата лечения, выбор периода времени для хирургического лечения должен соответствовать периоду **наступления конверсии посевов**; как правило, на это потребует минимум три месяца предоперационной химиотерапии⁶.

В исключительных случаях, при положительной клинико-рентгенологической динамике – оперативное вмешательство возможно при сохраненном бактериовыделении.

Продолжительность лечения после хирургического вмешательства

После получения отрицательного результата посева:

- для пациентов с чувствительной формой ТБ продолжительность послеоперационного лечения составляет не менее 4 месяцев, с общей длительностью курса терапии не менее 6 месяцев;
- для пациентов с ЛУ-ТБ продолжительность послеоперационного лечения составляет 15 - 17 месяцев, с общей длительностью курса терапии не менее 18 месяцев.

⁵ При метаанализе хирургического лечения пациентов, подвергшихся частичной резекции легкого или более радикальной пневмонэктомии по сравнению с пациентами, не проходившими хирургического лечения, пациенты с частичной резекцией легкого продемонстрировали статистически значимые более высокие показатели успешного лечения (Сводное руководство по МЛУ-ТБ, ВОЗ, 2020).

⁶ Kang MW, Kim HK, Choi YS, et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. Ann Thorac Surg 2010;89:1597-602 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Naidoo R. Active pulmonary tuberculosis: experience with resection in 106 cases. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2007;15:134-8 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Pomerantz BJ, Cleveland JC, Jr, Olson HK, et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:448-53 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. Ann Thorac Surg 1991;52:1108-11; discussion 1112 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Резекционный материал направляется на посев и ТЛЧ в НРЛ.
- Схема лечения после оперативного вмешательства включает, как минимум, 4 препарата из группы А и Б.
- Исходя из результатов анализа резекционного материала, при необходимости проводится коррекция схемы лечения.
- Проводится учет данных о хирургических осложнениях и отдаленных последствиях для проведения регулярного полноценного анализа.

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	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения и имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>
Лечение завершено	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения, но нет доказательств, что имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>

Неэффективное лечение	<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>Примечание:</p> <p>В случае возвращения пациентов на повторный эпизод лечения в течении 12 месяцев после успешного завершения лечения, проводится геномное секвенирование, и, при идентичности генома <i>M.tuberculosis</i>, предыдущий успешный исход меняется на «Неэффективное лечение»</p>
Умер	Пациент умер в процессе химиотерапии, причина смерти может быть любой
Потерян для наблюдения	Пациент, который прервал лечение на 2 месяца и более
Успешное лечение	Сумма показателей «Излечен» и «Лечение завершено»

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

Термины

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

Перед началом лечения необходимо:

- ✓ выявить наличие сопутствующих состояний,
- ✓ назначить консультацию соответствующего специалиста, и
- ✓ назначить необходимый комплекс обследования

для оценки степени тяжести сопутствующей патологии и подбора корректирующей терапии.

БЕРЕМЕННОСТЬ

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

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

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

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

*- Приём бедаквилина во время беременности не выявил каких-либо отклонений в развитии органов и систем у младенцев⁷.

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

⁷ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Грудное молоко – лучшее питание для ребенка. В молоке матери обнаруживается небольшая концентрация ПТП. Все препараты совместимы с грудным молоком. Поэтому кормящая мать на протяжении всего курса лечения должна получать полноценную химиотерапию.

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

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

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

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

поддается корректировке пероральными гипогликемическими средствами, необходимо перейти на инсулин⁸.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Пациенты с явлениями почечной недостаточности требуют особого внимания при назначении ПТП. Для них обычно используются более низкие дозировки ПТП или увеличиваются промежутки между их приемами.

Для расчета клиренса креатинина можно использовать следующую формулу:

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

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

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

Препарат	Изменять ли частоту приёма?	Рекомендуемые дозы и частота приема ПТП
		<u>Клиренс креатинина менее 30 мл/мин. или на гемодиализе</u>
Изониазид	нет	300 мг однократно ежедневно
Рифампицин	нет	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	да	25-35 мг/кг 3 раза в неделю
Этамбутол	да	15-25 мг/кг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	да	750-1000 мг 3 раза в неделю

⁸ Asfandyar Khan Niazi, Sanjay Kalra at al. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glyceic control

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

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- Препараты первого ряда изониазид, рифампицин и пиразинамид обладают гепатотоксическими свойствами, из которых **пиразинамид** – наиболее гепатотоксичен.
- Среди препаратов второго ряда бедаквилин, этионамид, протионамид и ПАСК также могут быть гепатотоксичными, хотя и в меньшей степени, чем любой из препаратов первого ряда.
- Гепатит редко возникает при приеме фторхинолонов.
- Пациенты с хроническим заболеванием печени, носительством вируса гепатита, недавним анамнезом острого гепатита или чрезмерным употреблением алкоголя, при отсутствии соответствующих клинических проявлений, могут получать лечение по обычным схемам, кроме **пиразинамида**.
- Необходимо проводить мониторинг ферментов печени 2 раза в месяц.
- **При повышении уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза, необходимо остановить лечение туберкулеза до нормализации показателей, а после купирования явлений гепатита – терапию возобновить.**

- При уровне печеночных ферментов менее чем в 3 раза, необходимо лечение туберкулеза в комбинации 4-х негепатотоксичных препаратов и одновременное лечение гепатита – будет являться оптимальным вариантом, при мониторинге печеночных ферментов 2 раза в месяц.

СУДОРОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

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

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Перед началом лечения ЛУ-ТБ необходимо выяснить наличие психических заболеваний у пациента, при необходимости провести консультацию психиатра.
- Высокий исходный уровень депрессии и тревожности у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом часто связанные с хроническим течением психического заболевания.
- Использование **Cs и H и моксифлоксацин (высокая доза)** не является абсолютно противопоказанным у этой категории пациентов. Однако побочные эффекты при их применении встречаются гораздо чаще, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами при назначении этих препаратов.
- Консультации психиатра, применение психотропных средств, и групповая психотерапия необходимы для облегчения страданий пациента с психическими расстройствами.
- При необходимости, пациент переводится в специализированное психиатрическое отделение, где ему будет оказан необходимый уход и продолжена противотуберкулезная терапия.

ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

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

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ И МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

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

При лечении пациентов могут возникнуть нежелательные явления.

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

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

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

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

Таблица 7. Степень тяжести проявлений нежелательных явлений

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

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

НЯ, представляющие особый клинический интерес (часто встречаемые)

- 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 определяется как увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) или аспартатаминотрансферазы (АСАТ):
 - с увеличением более чем в 3 раза с клиническими проявлениями

Серьезные НЯ

- Смерть пациента по любой причине
- Состояние, угрожающее жизни (которое может привести к летальному исходу)
- Состояние, требующее госпитализации или продления срока текущей госпитализации
- Состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности
- Не вынашивание плода, дефект развития плода
- Другое значимое, с медицинской точки зрения, событие, которое не попадает под перечисленные выше критерии, однако, заслуживает особого внимания

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

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

Общие принципы

- Предупреждение НЯ всегда является приоритетным по отношению к их лечению.
- Снижение дозировки следует проводить только тогда, когда сниженная доза все еще сможет обеспечить соответствующую терапевтическую дозу лекарства в сыворотке крови и не повлияет негативно на лекарственную схему.
- Снижение дозы «виновного» препарата следует проводить не более чем на одну весовую категорию.
- В случае отмены препарата, заполняется желтая карта и клинический случай представляется на консилиуме врачей.
- Клинический мониторинг НЯ проводится в течение всего курса лечения (*Приложение 3*).
- Возникновение НЯ (любой степени тяжести) регистрируется в журнал НЯ для учета и отчета о любом нежелательном явлении, возникшем во время лечения. Данная информация вносится также в историю болезни (на амбулаторном этапе лечения – в амбулаторную карту) пациента.

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Для пациентов, завершивших лечение

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

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

Для пациентов в процессе лечения

Если пациент остается **бактериовыделителем через 6 месяцев лечения**, или при наличии

признаков стойкой нетрудоспособности, он представляется на МСЭК с целью получения инвалидности, согласно Постановления Правительства о медико-социальной экспертизе в КР.

Для пациентов, прервавших лечение/отказ

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

ДОПУСК К РАБОТЕ И УЧЕБЕ

Все случаи допуска к работе рассматриваются на консилиуме.

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

Для пациентов с ПЛУ-ТБ

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

Для пациентов с МЛУ-ТБ

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

Для пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ

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

Если пациенту проведена операция на легком

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

ПРОФИЛАКТИКА ЛУ-ТБ

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

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

Примечание: детальное описание мер профилактики см. в Руководстве по программному менеджменту ЛТБИ.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Работа консилиума врачей

Консилиум врачей является структурной единицей противотуберкулезных учреждений.

Роль центрального консилиума на уровне республики (НЦФ)

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

Задачи областного консилиума

- Контроль своевременности и качества проведения лабораторных и клинических исследований.
- Контроль соответствия режима химиотерапии.
- Оценка / подтверждение исходов лечения.
- Ежеквартальный анализ индикаторов по диагностике ТБ, выявлению и обследованию контактных, и по результатам эффективности лечения.

- **Оценка каждого клинически-установленного случая ТБ.** Каждый пациент с отрицательными результатами лабораторных исследований должен быть представлен на консилиум для решения о регистрации клинически-установленного случая ТБ.

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

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

Критерии госпитализации

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

- Пациент с легочной формой ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты,
- Пациент с отрицательным мазком мокроты, но имеет тяжелое клиническое состояние, включая следующие признаки:
 - выраженные симптомы интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, истощение),
 - дыхательная недостаточность,
 - нарушение сердечной деятельности,
- В схеме лечения назначен имипинем/циластатин внутривенно-капельно,
- Необходима корректировка схемы лечения,
- Возникли нежелательные явления средней степени тяжести или серьезные НЯ,
- Имеются показания для хирургического вмешательства.

Условия перевода на амбулаторное лечение

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

Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) может проводиться в условиях ГСВ, ФАП, ПТК, на дому, под контролем медицинских работников или специально обученных

общественных помощников. Этот способ более предпочтителен, по сравнению с лечением под контролем родственников или самостоятельным лечением (СЛ).

Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии видеосвязи. ЛВН повышает автономию пациента (сокращение транспортных расходов пациента, гибкий график), удобен для пациента и медицинского работника, снижает вероятность стигматизации, сокращает число посещений в медицинское учреждение. Также снижает риск передачи ТБ инфекции в случаях бактериовыделения. Потенциально может обеспечить повышение приверженности пациента и улучшить эффективность лечения.

Общественный помощник контролируемого лечения больных ТБ в амбулаторных условиях (ОПЛ). Лечение также возможно под контролем общественного помощника, который будет самостоятельно получать лекарства в пункте выдачи ПТП и ежедневно непосредственно контролировать прием ПТП пациентом. Общественным помощником может быть любое лицо, прошедшее инструктаж. Предпочтение отдается родственникам пациента.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

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

Что такое туберкулез?

Туберкулез – это заболевание, которые вызывают бактерии. Бактерии – это маленькие невидимые организмы, которые находятся повсюду, в том числе внутри человеческого тела. Бактерии, вызывающие туберкулез, называются микобактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*).

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

Могут ли окружающие заразиться от тебя туберкулезом?

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

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

Что такое «устойчивый туберкулез»?

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

Вопросы пациентов о туберкулезе

Я не знаю никого с туберкулезом – почему я заболел?

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

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

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

Можно ли заболеть, если пить из одной чашки?

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

Что такое внелегочный туберкулез?

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

Почему мне нужно пить так много разных таблеток?

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

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

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

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

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

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

Обычно, это не запрещается, если при этом ты будешь продолжать принимать противотуберкулезные препараты, которые тебе прописал врач. Но для безопасности проконсультируйся с врачом, если ты планируешь принимать какие-то народные средства - некоторые из них **нельзя** принимать одновременно с противотуберкулезными препаратами.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 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 А1.

Состав рабочей группы по пересмотру Клинического руководства

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
Джумалиев Э.	Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis
Алимова М.	Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis
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

Рецензенты

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

Идрисова Мария – клинический советник НТП по лекарственно устойчивому туберкулезу

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клиническое руководство по диагностике и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза принято Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР № _____ от _____

Клиническая проблема:

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Название документа:

Клиническое руководство по диагностике и лечению лекарственно устойчивого туберкулеза.

Целевые группы:

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

Цель клинического руководства

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

Дата создания

Создано в 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

Декларация конфликта интересов

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

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

Стратегия поиска информации

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

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

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

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

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

Страна и название ресурса

Международная ассоциация

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

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

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

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020.

www.who.int

The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis.

Lancet Respir Med 2019; 7: 820– 26.

Van Deun, A., et al., Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010. **182**(5): p. 684-692.

Trebucq A., et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence.

[J Clin Med. 2020 Jan; 9\(1\): 55. doi: 10.3390/jcm9010055](#)

Kuaban, C., et al., High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon.

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2015. 19(5): p. 517-524.

Piubello A, H.S., Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al., High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses

Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. , 2014. 18(10): p. 1188–94

FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. August 14, 2019

<https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fdaapproves-new-drug-treatmentresistant-forms-tuberculosisaffects-lungs>

Aung, K.J.M., et al., Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients.

Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(10): p. 1180-1187.

Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis,

https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/

Классы рекомендаций и уровни доказательности

Классификация рекомендаций:

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

Уровни доказательности

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

Приложение В. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена *gyrA* и *gyrB* тестом GenoType MTBDRs⁹

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

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

Приложение С. 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 D. КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ/ШЛУ-ТБ (заполняется лечащим врачом в карте ТБ 01 У)

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

	Основные исследования	Норма	До леч-я	Месяц лечения											
				0 мес	1	2	3	4	5	6	...мес	...мес	...мес	...мес	...мес
	Дата		дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг
1	Вес / Рост														
2	Гемоглобин (г/л)														
3	Эритроциты (10 ¹²)														
4	Лейкоциты (10 ⁹)														
5	Тромбоциты (10 ⁹)														
6	СОЭ мм/час														
7	АЛТ (ммоль/л)														
8	АСТ(ммоль/л)														
9	Глюкоза (ммоль/л)														
1	Креатинин (мкмоль/л)														
1	Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)														
1	Альбумин (г/л)														
1	К (ммоль/л)														
1	Са (ммоль/л)														
1	Mg (ммоль/л)														
1	Ощущение вибрации камертона*	N>10 сек													
1	Тест на остроту зрения**	П-N Л-N													
1	Тест Ишихара***														

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

** П- правый, Л- левый, N- норма, 1 – легкая ст, 2 – умеренная ст, 3 – тяжелая ст, 4– слепота

*** N– норма, 1 - легкое снижение цветовосприятия, 2 - умеренное снижение цветовосприятия, 3 –сильное снижение цветовосприятия

Данные ЭКГ

1	ЭКГ/ QТс	Норма <430 (м) <450 (ж)	дд/мм/ /гг	дд/мм/ гг														
	Дата																	
	Результат																	

Исследования по показаниям

		Норма	дд/мм/ гг														
2	Тиреотропный гормон (ТТГ)																
2	Липаза																
2	Амилаза																
2	Тест на беременность																
2	Другое																
2																	
2																	

Примечание: частота и показания для проведения исследований по вышеперечисленным пунктам:

1.	Ежемесячно	12.	При лечении DIm - 1 раз в 2 мес до 6 мес лечения; после 6 мес – по показаниям
2.	Ежемесячно до 6 мес. лечения; после 6 мес - минимум 1 раз в квартал	13.	При лечении инъекционными ПВР и при назначении Bdq, DIm – ежемесячно
3, 4.	См п.2	14, 15.	При назначении Bdq, DIm – ежемесячно
5.	При лечении Lzd и при ВИЧ позитивном статусе: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2.	16.	При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно
6.	См п.2	17, 18.	При лечении Lzd и E – ежемесячно
7, 8.	При вирусном гепатите: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2.	19.	При лечении Bdq, DIm, Cfz, Mfx или с низким уровнем альбумина (<3,4g/dl) - в 1-й месяц еженедельно, далее ежемесячно
9.	До начала лечения, далее по показаниям	20.	При лечении Pto и Pas – 1 раз в три месяца; при лечении одним из них (Pto или Pas) – 1 раз в 6 мес
10.	При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно	21, 22.	По показаниям

