



**ЗАГАД**

30.05.2017 № 601

г. Мінск

**ПРИКАЗ**

г. Минск

О применении клинического руководства  
в противотуберкулезной работе

На основании Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики от 11 августа 2011 г. № 360», пункта 5.3 Грантового соглашения, подписанного между Глобальным Фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией и Правительством Республики Беларусь 27 ноября 2015 г. и в рамках реализации Проекта Глобального Фонда № 2/15/000785 «Обеспечение всеобщего доступа к ускоренной лабораторной диагностике лекарственно устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) и всеобщего охвата пациентов с ЛУ-ТБ качественным лечением»,

**ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Утвердить Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм (далее – Руководство) согласно приложению к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений (главного управления) здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям организаций здравоохранения, подчиненных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить выполнение Руководства в подчиненных организациях здравоохранения.

3. Директору государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» Гуревичу Г.Л., директору государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» Сачек М.М. на основании Руководства разработать до 1 сентября 2017 года проект постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь об утверждении клинических

протоколов по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм.

4. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 августа 2012 года № 939 «Об утверждении клинического руководства по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм».

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра здравоохранения Республики Беларусь Пиневича Д.Л.

Министр



В.А.Малашко

Приложение  
к приказу  
Министерства  
здравоохранения  
Республики Беларусь  
30 . 05 . 2017г. № 607

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕГО  
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ

2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение .....	6
1.1 Общая информация .....	6
1.2 Стратегия ВОЗ «Положить конец эпидемии ТБ» .....	7
1.3 Возникновение и профилактика лекарственной устойчивости	8
1.4 Организация и управление программой по лечению ТБ .....	9
2. Регистрация случаев и результатов лечения ТБ .....	11
2.1 Основные определения .....	11
2.2 Определение локализации ТБ .....	11
2.3 Регистрационные группы пациентов .....	12
2.4 Классификация, основанная на ВИЧ-статусе .....	13
2.5 Классификация по методам определения лекарственной устойчивости .....	14
2.6 Стандартные определения результатов лечения .....	15
2.6.1 Определение результатов лечения пациентов с ЛЧ-ТБ, монорезистентным и полирезистентным ТБ, за исключением РУ-ТБ .....	15
2.6.2 Определение результатов лечения пациентов с РУ-ТБ ...	16
2.7 Когортный анализ .....	17
3. Выявление и диагностика случаев заболевания .....	17
3.1 Общее представление о видах микобактерий и методах лабораторной диагностики ТБ .....	17
3.1.1 Виды микобактерий .....	17
3.1.2 Микроскопия .....	18
3.1.3 Посев .....	18
3.1.4 Идентификация МБТ .....	19
3.1.5 Молекулярно-генетические исследования .....	19
3.1.6 Определение ТЛЧ фенотипическими методами .....	19
3.2 Организация лабораторной сети .....	20
3.3 Выявление случаев заболевания .....	22
4. Лечение туберкулеза .....	24
4.1 Начальное обследование пациента .....	24
4.2 Основные принципы химиотерапии ТБ .....	25
4.3 Лечение ЛЧ-ТБ .....	26
4.3.1 Режимы лечения .....	26
4.3.2 Комбинированные ПТЛС с фиксированными дозами .....	26
4.3.3 Мониторинг лечения пациентов с ЛЧ-ТБ .....	27
4.4 Химиотерапия с моно- и полирезистентностью МБТ .....	28
4.5 Лечение устойчивого к рифампицину ТБ .....	28
4.5.1 Классификация ПТЛС, используемых для лечения РУ-ТБ	29
4.5.1.1 Группа А. Фторхинолоны .....	29

4.5.1.2	Группа В. Инъекционные ПТЛС второго ряда .....	30
4.5.1.3	Группа С. Другие основные ПТЛС второго ряда .....	30
4.5.1.4	Группа Д. Дополнительные ПТЛС .....	31
4.5.2	Роль ТЛЧ в назначении лечения .....	33
4.6	Схема лечения РУ-ТБ .....	33
4.6.1	Основные принципы лечения РУ-ТБ .....	33
4.6.2	Мониторинг лечения пациентов с РУ-ТБ .....	36
4.7	Лечение пациентов с клинически установленным РУ-ТБ .....	38
4.8	Внелегочный ТБ .....	38
4.9	Хирургическое вмешательство при лечении ЛУ-ТБ .....	39
4.9.1	Показания для хирургического вмешательства при лечении ЛУ-ТБ .....	39
4.9.2	Применение хирургических методов лечения у пациентов с туберкулезом на паллиативном лечении .....	41
4.10	Вспомогательная терапия при ТБ .....	42
4.10.1	Кортикостероиды .....	42
4.10.2	Лечебное питание, витамины и минеральные добавки ..	42
4.11	Укороченный режим лечения МЛУ-ТБ .....	43
4.12	Наблюдение после удачного завершения лечения РУ-ТБ .....	44
5.	ТБ у детей .....	44
5.1	Общие понятия .....	44
5.2	Диагноз ТБ у детей .....	45
5.2.1	Тщательное изучение анамнеза .....	46
5.2.2	Физикальное обследование .....	47
5.2.3	Туберкулиновая кожная проба .....	47
5.2.4	Бактериологическое подтверждение диагноза .....	48
5.2.5	Исследования, проводимые при подозрении на ЛТБ и ВТБ .....	48
5.3	Лечение ТБ у детей .....	49
5.3.1	Лечение ЛЧ-ТБ у детей .....	49
5.3.2	Лечение РУ-ТБ у детей .....	50
6.	Лечение ТБ в особых ситуациях .....	51
6.1	Беременность .....	51
6.2	Грудное вскармливание .....	52
6.3	Контрацепция .....	52
6.4	Сахарный диабет .....	53
6.5	Почечная недостаточность .....	54
6.6	Нарушения функции печени и гепатит .....	55
6.7	Судорожные расстройства .....	56
6.8	Психические расстройства .....	57
6.9	Зависимость от алкоголя и/или наркотических веществ .....	57
7.	ТБ и ВИЧ-инфекция .....	58

7.1 Мероприятия по сотрудничеству для контроля ТБ и ВИЧ .....	58
7.2 Лечение ко-инфекции ВИЧ/ТБ .....	59
7.3 Взаимодействие ЛС, применяемых в лечении ВИЧ и ТБ .....	60
8. Фармаконадзор .....	60
8.1 Основные определения, используемые в фармаконадзоре .....	61
8.2 Что и как мониторировать .....	63
9. Организация лечения ТБ .....	64
9.1 Госпитализация .....	64
9.2 Амбулаторное лечение .....	66
9.3 Порядок допуска на работу и учебу лиц, переболевших ТБ .....	67
9.4 Поддержка приверженности к лечению .....	67
10. Врачебная тактика при неудачном исходе лечения. Паллиативное лечение .....	68
10.1 Показания к приостановлению лечения .....	68
10.2 Подход к отмене терапии .....	69
10.3 Поддерживающее лечение и лечение на финальном этапе жизни пациентов, в отношении которых все возможности лечения ТБ оказались неэффективными .....	70
11. Управление ТБ в системе исполнения уголовного наказания .....	72
Приложение 1. Памятка по контролируемому лечению пациентов с ТБ .....	73
Приложение 2. Суточные дозы ПТЛС для взрослых .....	74
Приложение 3. Суточные дозы ПТЛС для детей .....	75
Приложение 4. Инструкция по применения бедаквилина .....	77
Приложение 5. Инструкция по применения деламанида .....	85
Приложение 6. Дополнительные методы диагностики, мониторинга и лечения пациентов с ВТБ .....	93
Приложение 7. Потенциальные перекрестные и аддитивные профили токсичности АРТ и противотуберкулезной терапии .....	96
Приложение 8. Образец рамочного контракта с пациентом с ТБ .....	99
Приложение 9. Образец рамочного контракта с пациентом с РУ-ТБ ...	100
Приложение 10. Информированное согласие пациента на лечение новыми ПТЛС .....	101
Приложение 11. Правила сбора и транспортировки биологического материала .....	103
Приложение 12. Методы, рекомендуемые ВОЗ для диагностики ТБ и применяемые в Республике Беларусь .....	106
Примечание 13. Критические концентрации для ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда .....	108
Приложение 14. Управление человеческими ресурсами в лабораторной сети .....	109
Приложение 15. Основные виды нежелательных реакций и	

мероприятия по их купированию .....	110
Приложение 16. Лекарственные средства для купирования нежелательных реакций ПТЛС .....	119
Приложение 17. Форма № 089-1/у .....	122
Приложение 18. Журнал регистрации пациентов на лечении ПТЛС первого ряда .....	124
Приложение 19. Журнал регистрации пациентов на лечении ПТЛС второго ряда .....	126
Приложение 20. Форма № 081-2/у. Карта лечения пациента с РУ-ТБ ...	130
Приложение 21. Форма № 081-2/у. Карта лечения пациента с ЛЧ-ТБ ...	134
Список используемых сокращений .....	136

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Туберкулез (ТБ) по-прежнему представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в странах Европейского региона Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). По последним оценкам, в 2015 г. в регионе было зарегистрировано около 323,000 (36 на 100 тыс. населения) новых случаев и рецидивов ТБ и 32,000 (3,5 на 100 тыс. населения) смертей, главным образом в странах Восточной и Центральной Европы. Последние 15 лет число новых случаев ТБ снижалось в среднем на 4,5% в год, но проблема ТБ по-прежнему остается высокоприоритетной.

ТБ в регионе все труднее поддается лечению. Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76%, а пациентов, проходящих повторное лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ - 63%.

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС), и в частности выявление случаев заболевания ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ) определяется как ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), которые являются устойчивыми к изониазиду и рифампицину, т.е. основным двум ПТЛС первого ряда.

Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2020 гг. целевого показателя в 75%. Лишь 49% пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены.

ТБ является ведущей причиной смерти лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и распространенность этого смертоносного сочетания в регионе растет. Процентная доля ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ выросла с 3,4% в 2008 г. до 8,4% в 2015 г.

ТБ в Республике Беларусь в последние два десятилетия продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. С 2005 по 2016 гг. уровень заболеваемости ТБ снизился с 51,1 до 34,1 на 100 тыс. населения, уровень смертности – с 12,1 до 3,4 на 100 тыс. населения. Несмотря на положительную динамику эпидемических показателей, заболеваемость ТБ в Беларуси все еще выше средних показателей по Европейскому региону ВОЗ.



Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 87%, а пациентов, повторно проходящих лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ - 71%, что значительно выше средних показателей по Европейскому региону ВОЗ.

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ в 2015 г. показатель МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 37%, а среди ранее проходивших лечение – 69%. Из пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, лишь чуть больше половины (54%) были успешно пролечены.

Из года в год возрастает число случаев ассоциированного с ВИЧ ТБ (ТБ/ВИЧ): кумулятивное число ТБ/ВИЧ составило на 1 января 2017 г. 3150 человек (на 1 января 2005 г. – 222), а среди заболевших ТБ в 2016 году 8,7% имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию.

В Республике Беларусь проблема ТБ находится на постоянном контроле государства. Основным направлением деятельности противотуберкулезной службы на срок до 2020 г. является реализация подпрограммы «Туберкулез» государственной программы «Демографическая безопасность, здоровье населения Республики Беларусь» на 2016-2020 гг., главным приоритетом которой является борьба с МЛУ-ТБ. Кроме того, дополнительно к государственным финансовым средствам в Республику были привлечены финансовые ресурсы Глобального Фонда для борьбы с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), ТБ и малярией, текущий грант которого охватывает период 2016-2018 гг. и направлен на усиление мероприятий в рамках действующей Государственной Программы.

Данное руководство отражает современные и основанные на принципах доказательной медицины знания о выявлении, лечении и профилактике ТБ, в том числе устойчивого к рифампицину ТБ (РУ-ТБ). Рекомендации, составленные с учетом мнений ведущих специалистов, должны выполняться всеми противотуберкулезными организациями и приниматься в качестве основного программного документа.

## 1.2. СТРАТЕГИЯ ВОЗ «ПОЛОЖИТЬ КОНЕЦ ЭПИДЕМИИ ТБ»

Стратегия ВОЗ по контролю ТБ периодически обновляется и усиливается. Стратегию ДОТС (Directly Observed Treatment Short-course, строго контролируемое лечение коротким курсом химиотерапии) заменила стратегия «СТОП-ТБ» («Stop-TB», «Остановить туберкулез»), рассчитанная на 2006-2015 гг. Следующая и действующая ныне стратегия называется «Положить конец эпидемии ТБ» («Eliminate TB»). Основным видением данной стратегии является мир без ТБ (менее 1 случая ТБ на 100 тыс. населения) к 2050-му году. Промежуточной целью является

сокращение случаев смерти от ТБ на 75%, сокращение заболевания ТБ на 50% и ликвидация катастрофических экономических издержек для пациентов с ТБ и членов их семей к 2025-му году. Целью на 2035-й год является сокращение случаев смерти от ТБ на 95% (по сравнению с 2015 г.) и сокращение заболевания ТБ на 90% ( $\leq 10$  на 100 тыс. населения). Для выполнения этой задачи потребуется сделать лечение менее дорогостоящим и обеспечить финансовые механизмы социальной защиты для снижения медицинских и немедицинских расходов, а также компенсации потерянного дохода.

Основными принципами стратегии являются:

- Приверженность государства, а также должный мониторинг и оценка;
- Сотрудничество с организациями гражданского общества и общинами;
- Защита и пропаганда прав человека, этики и равенства;
- Адаптация стратегии и целей на уровне стран.

Основными компонентами стратегии являются:

1. Интегрированное и направленное на пациента лечение ТБ:

- A. Ранняя диагностика ТБ, включая обеспечение универсального доступа к тестированию лекарственной чувствительности (ТЛЧ), систематический скрининг контактов и групп высокого риска.
- B. Лечение всех пациентов с ТБ и поддержка пациентов.
- C. Сотрудничество программ по ТБ и ВИЧ и ведение сопутствующих заболеваний.
- D. Профилактическое лечение ТБ в группах риска и вакцинация.

2. Сильная политика и поддерживающие системы.

- A. Политическая приверженность, обеспечивающая адекватные ресурсы для борьбы с ТБ.
- B. Привлечение общин, гражданского общества, государственных и частных поставщиков услуг.
- C. Универсальный доступ к выявлению и регистрации заболевания ТБ, качественным ПТЛС и инфекционному контролю.
- D. Социальная защита, борьба с детерминантами ТБ.

3. Интенсификация исследований и инноваций.

- A. Открытие, разработка и быстрое внедрение новых средств, практических мер и стратегий.
- B. Исследования для оптимизации вклада и пропаганда инноваций.

### 1.3 ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Известны два основных вида устойчивости МБТ к ПТЛС: первичная устойчивость и приобретенная устойчивость (вторичная).

**Первичная устойчивость** означает, что пациент изначально инфицирован лекарственно-устойчивым (ЛУ) штаммом МБТ.

**Приобретенная устойчивость** появляется у ранее леченого пациента и является результатом неадекватного и/или незавершенного лечения пациента, в результате чего штаммы МБТ подвергаются мутации и последующей селекции.

Таблица 1 - Факторы, способствующие развитию лекарственной устойчивости МБТ

Поставщики медицинских услуг	Менеджмент ПТЛС	Пациенты
Плохая организация или финансирование программ борьбы с ТБ Плохое обучение Отсутствие протоколов лечения Несоответствующие международным стандартам руководства и протоколы лечения Несоблюдение протоколов лечения Поздняя диагностика ЛУ Отсутствие преемственности в проведении ХТ ТБ Отсутствие мониторинга ХТ	Плохое качество Недоступность определенных ПТЛС (отсутствие на аптечном складе или нарушения поставки) Свободная продажа ПТЛС в аптечной сети Плохие условия хранения Неправильная дозировка или неверные сочетания	Побочные эффекты Низкая приверженность лечению (или дефекты DOTS) Стигматизация Наркотическая зависимость Отсутствие транспортной связи Нарушения всасывания ПТЛС Недостаток информации Низкий уровень жизни

Выделены **пять** основных путей для предотвращения возникновения и распространения ТБ, устойчивого к ПТЛС:

1. Раннее выявление и качественное лечение ЛЧ-ТБ;
2. Раннее выявление и качественное лечение ЛУ-ТБ;
3. Эффективное выполнение мер инфекционного контроля;
4. Усиление системы здравоохранения;
5. Учет факторов риска и социальных детерминант.

#### 1.4 ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОГРАММОЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТБ

Координация противотуберкулезных мероприятий осуществляется на следующих уровнях:

**Национальный уровень:** Государственные программы утверждаются Постановлениями Совета Министров, ход выполнения программ ежегодно рассматривается в Совете Министров, заказчиком и координатором программ является Министерство Здравоохранения (МЗ) Республики Беларусь;

**Местная система здравоохранения:** региональные управления здравоохранения имеют планы выполнения Государственных программ, а

также ежегодные планы мероприятий по борьбе с ТБ, при областных исполнительных комитетах функционируют межведомственные советы по ТБ;

**Общественный уровень:** в реализации противотуберкулезных мероприятий участвуют Белорусское общество Красного Креста, другие общественные организации.

**Пенитенциарный сектор:** Министерство внутренних дел (МВД) является соисполнителем Государственных программ по ТБ;

**Международный уровень:** выполняется двухгодичный план сотрудничества между МЗ Республики Беларусь и Европейским региональным бюро ВОЗ, отдельным разделом в котором выделены вопросы ТБ; на регулярной основе Республику посещают консультанты ВОЗ, Комитета Зеленого Света и других международных организаций по различным аспектам оказания противотуберкулезной помощи как в рамках миссий, так и для проведения учебных семинаров.

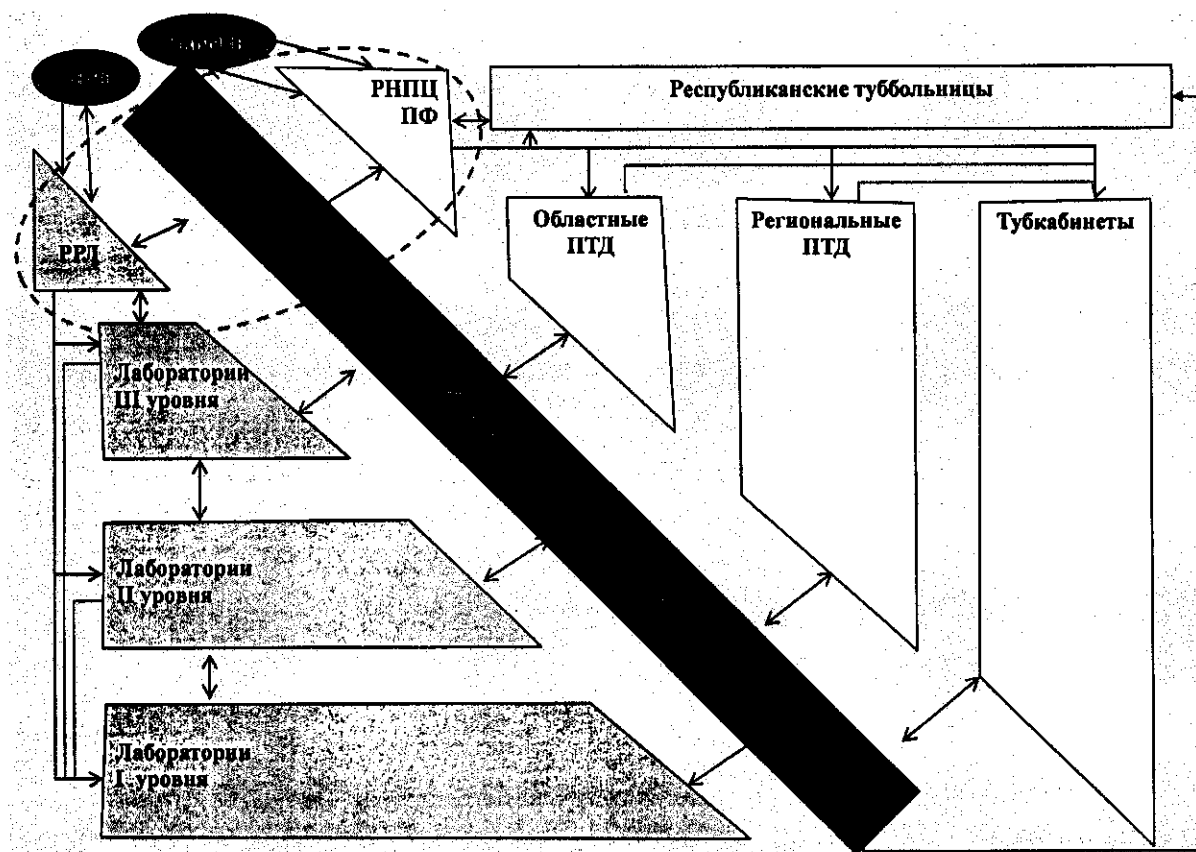


Рис. 1 - Схематическая структура противотуберкулезной службы

ПТД - противотуберкулезный диспансер; РРЛ - республиканская референс-лаборатория; РНПЦ ПФ - Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; СНРЛ - супранациональная референс-лаборатория

## 2. РЕГИСТРАЦИЯ СЛУЧАЕВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

### 2.1 ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "**предполагаемый ТБ**" относится к пациенту с симптомами или признаками, указывающими на ТБ без бактериологического и/или морфологического подтверждения – (ранее - пациент "с подозрением на ТБ").

**Случай ТБ с бактериологическим подтверждением** – это случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат как минимум одного из следующих методов: микроскопии мазка, посева или быстрых молекулярно-генетических диагностических исследований (таких как Xpert MTB/RIF или LPA). Разработанный алгоритм позволяет отличить нетуберкулезные микобактерии (НТМ) от ТБ.

**Случай ТБ с клинически установленным диагнозом** – это случай, не отвечающий критериям случая ТБ с бактериологическим подтверждением, но при котором врач поставил диагноз ТБ и принял решение о назначении полного курса противотуберкулезного лечения. Это определение включает случаи, диагностированные на основании патологии, выявленной при рентгенологическом исследовании или на основании результатов гистологического исследования, указывающих на наличие заболевания, а также случаи внелегочного ТБ (ВТБ) без лабораторного подтверждения.

Случаи с клинически установленным диагнозом, которые впоследствии (до или после начала лечения) подтверждаются положительными результатами бактериологических исследований, должны быть переведены в категорию случаев с бактериологическим подтверждением.

Случаи ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом также классифицируются в зависимости от:

- локализации ТБ процесса;
- истории предшествующего лечения;
- лекарственной устойчивости;
- ВИЧ-статуса.

### 2.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ТБ

Рекомендуемые схемы лечения для ЛУ-ТБ похожи независимо от локализации туберкулезного процесса. Определение локализации ТБ имеет значение для целей регистрации и учета.

**ТБ легких (ЛТБ)** относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева.

*Миллиарный ТБ* классифицируется как ЛТБ, поскольку при этой форме заболевания поражения локализуются преимущественно в легких.

**Внелегочная форма ТБ (ВТБ)** относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или клинически установленным диагнозом с локализацией процесса не в легких, а в других органах (например, плевра, лимфатические узлы, органы пищеварительной системы, мочеполового тракта, кожа, суставы, кости, оболочки головного мозга).

*ТБ внутригрудных лимфатических узлов* или *туберкулезный плевральный выпот* без рентгенологически выявленной патологии в легких классифицируются как случаи ВТБ.

Пациент, страдающий **одновременно легочным и внелегочным ТБ**, должен быть классифицирован как случай ЛТБ.

### 2.3 РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

*На данный момент классификация по клиническим категориям I-IV упразднена.*

Пациенты должны входить в регистрационную группу, основанную на истории их предыдущего противотуберкулезного лечения, на момент, когда происходил забор биологического материала, результат исследования которого используется для подтверждения ТБ.

**Впервые выявленные пациенты.** Пациенты, никогда ранее не лечились от ТБ или получали ПТЛС в течение менее одного месяца.

**Пациенты, ранее проходившие лечение.** Пациенты в прошлом получали лечение ПТЛС в течение одного месяца или более. Классификация данных пациентов проводится по результатам самого последнего курса лечения **следующим** образом:

- **Пациенты с рецидивом заболевания.** Пациенты, которые ранее получали противотуберкулезное лечение и по завершении последнего курса терапии были признаны *излеченными* или *завершившими лечение*, но в настоящее время у них диагностирован повторный эпизод ТБ с обнаружением возбудителя туберкулеза. Это может быть подлинный рецидив или новый эпизод ТБ в результате реинфекции.

- **Пациенты на лечении после неэффективного курса терапии** – это пациенты, получавшие лечение от ТБ ранее, но по окончании последнего курса терапии их лечение *оказалось неэффективным (не произошло прекращения бактериовыделения, либо бактериовыделение возобновилось)*.

**Для пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом – (РУ-ТБ) лечение после неэффективного курса терапии также подразделяется на:**

- **Лечение после безуспешного лечения ПТЛС первого ряда.** Пациент, который получил лечение ПТЛС первого ряда с безуспешным результатом.

- **Лечение после безуспешного лечения ПТЛС второго ряда.** Пациент, который получил лечение ПТЛС второго ряда с безуспешным результатом.

- лечение после первого неэффективного курса.

- лечение после повторного неэффективного курса.

- **Пациенты на лечении после того, как они были потеряны для последующего наблюдения** – это пациенты, получавшие противотуберкулезное лечение, но по окончании последнего курса терапии были признаны потерянными для последующего наблюдения (ранее эти пациенты были известны как пациенты на лечении после отрыва).

- **Другие ранее леченые пациенты** – это пациенты, получавшие противотуберкулезное лечение, но результат лечения по окончании последнего курса терапии не известен или не подтвержден документально.

*Впервые выявленные пациенты и рецидивы относятся к новым случаям.*

**Переведенные пациенты** – пациенты, переведенные из других районов или регистров со стандартными документами, но результат лечения которых необходимо передать туда, где пациент был изначально зарегистрирован.

При регистрации на лечение ПТЛС второго ряда пациент РУ-ТБ считается новым, даже если пациент получил более одного месяца лечения ПТЛС первого ряда до получения результатов ТЛЧ при условии, что забор материала для ТЛЧ проведен в течение одного месяца после начала лечения.

Если в течение лечения ПТЛС первого ряда выявляется РУ-ТБ, то при условии, что пациенту безотлагательно будет назначен курс ПТЛС второго ряда, результат лечения не должен автоматически регистрироваться как безуспешное лечение ПТЛС первого ряда. Результат лечения данным курсом будет отмечен в когорте РУ-ТБ.

#### 2.4. КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСНОВАННАЯ НА ВИЧ-СТАТУСЕ

**Пациенты с ТБ и положительным результатом тестирования на ВИЧ.** Пациенты с ТБ (подтвержденные бактериологическими методами или клинически установленные случаи) и положительным результатом тестирования на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ, или с документальным подтверждением включения в реестр по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции.

**Пациенты с ТБ и отрицательным результатом тестирования на ВИЧ.** Пациенты с ТБ (подтвержденные бактериологическими методами или клинически установленные случаи) и документально подтвержденным отрицательным результатом тестирования на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ.

**Пациенты с ТБ и неизвестным ВИЧ-статусом.** Пациенты с ТБ, которые не имеют документально подтвержденного результата тестирования на ВИЧ. Если впоследствии ВИЧ-статус будет определен, необходимо повторно классифицировать случай в соответствии с результатами тестирования на ВИЧ.

## 2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕТОДАМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

ЛУ-ТБ подтверждается лабораторными исследованиями.

**Фенотипическое исследование** основано на том, что МБТ культивируют в питательной среде в присутствии одного или более ПТЛС.

**Молекулярно-генотипические** исследования позволяют определить мутации, связанные с устойчивостью к некоторым ПТЛС. Рекомендованными ВОЗ методиками молекулярно-генотипического выявления генетического материала МБТ и определения устойчивости являются **Xpert MTB/RIF** (рифампицин) и **LPA** (рифампицин, изониазид, аминогликозиды/циклопептиды и фторхинолоны).

Согласно результатам ТЛЧ клинических изолятов, содержащих МБТ, случаи ЛУ-ТБ классифицируются на указанные ниже категории (категории **НЕ** являются взаимоисключающими):

**Устойчивость к рифампицину (РУ-ТБ)**, выявленная с использованием фенотипических или молекулярно-генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим ПТЛС.

Сюда относится *любая устойчивость к рифампицину*, будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость, полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость.

**Монорезистентность.** Устойчивость только к одному ПТЛС первого ряда.

**Полирезистентность.** Устойчивость более, чем к одному ПТЛС первого ряда, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

**Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ).** Устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину.

**Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ).** Устойчивость к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных



ПТЛС второго ряда (капреомицину, канамицину или амикацину) в дополнение к МЛУ.

Режим лечения ПТЛС второго ряда назначается пациентам с:

- **подтвержденным РУ-ТБ;**
- **предполагаемым РУ-ТБ.** В этом случае требуется, чтобы республиканский или областной консилиум рекомендовал пациенту лечение ПТЛС второго ряда;

- **туберкулезом с поли-/монорезистентностью без устойчивости к рифампицину.** Некоторые случаи этой формы ТБ требуют лечения ПТЛС второго ряда.

## 2.6 СТАНДАРТНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Определения для обозначения результатов (исходов) лечения позволяют четко различить пациентов двух типов:

- пациенты, получавшие лечение по поводу ЛЧ-ТБ;
- пациенты, получавшие лечение по поводу РУ-ТБ с использованием ПТЛС второго ряда.

Эти две группы пациентов являются взаимоисключающими. Любой пациент, у которого выявлен РУ-ТБ и которого переводят на лечение ПТЛС второго ряда, выводится из когорты ЛЧ-ТБ.

### 2.6.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЧ-ТБ, МОНОРЕЗИСТЕНТНЫМ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТБ, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РУ-ТБ

Таблица 2 - Определение результатов лечения пациентов, получающих лечение ПТЛС первого ряда

Результат лечения	Определение
Излечение	Пациент с ЛТБ и бактериологическим подтверждением на момент начала лечения, который завершил полный курс терапии и у которого результаты микроскопии мазка или посева в течение последнего месяца лечения и хотя бы один раз до этого были отрицательными
Лечение завершено	Пациент с ТБ, который завершил полный курс терапии и у которого отсутствуют признаки неэффективного лечения, <b>НО</b> нет данных о том, что результаты микроскопии мазка или посева в течение последнего месяца лечения и хотя бы один раз до этого были отрицательными (из-за того, что исследование не проводилось, либо из-за отсутствия результатов)
Неэффективное лечение	Пациент с ТБ, у которого результаты микроскопии мазка или посева были положительными в течение 5-го месяца лечения или на более поздних сроках химиотерапии
Смерть	Пациент с ТБ, умерший по любой из причин до начала лечения или во время курса химиотерапии
Потеря для последующего наблюдения	Пациент с ТБ, который не начинал лечение или лечение было прервано на два(или более) месяца подряд
Результат не оценен	Пациент с ТБ, у которого результат лечения не был установлен

**Успешное лечение** - это сумма случаев с результатом "излечение" и "лечение завершено".

Пациентам, у которых в какой-либо момент выявлена МБТ с устойчивостью к рифампицину, необходимо начинать лечение с применением ПТЛС второго ряда. Эти случаи исключаются из когорты пациентов с ЛЧ-ТБ при подсчете результатов лечения и включаются только в когортный анализ лечения ПТЛС второго ряда.

Если лечение ПТЛС второго ряда невозможно, пациент остается в когорте ЛЧ-ТБ и результаты его лечения назначаются в соответствии с результатами для пациентов ЛЧ-ТБ.

## 2.6.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РУ-ТБ

Таблица 3 - Определение результатов лечения пациентов, получающих лечение ПТЛС второго ряда

Результат лечения	Определение
<b>Излечение</b>	Лечение завершено <b>БЕЗ</b> признаков неэффективного лечения <b>И</b> при наличии <b>трех или более отрицательных результатов</b> последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в <b>30 дней</b> после окончания интенсивной фазы химиотерапии (ХТ) <sup>а</sup>
<b>Лечение завершено</b>	Лечение завершено без признаков безуспешного лечения, <b>НО</b> без данных о том, что три или более последовательных посевов, сделанных с перерывом в 30 дней как минимум после окончания интенсивной фазы ХТ, имели отрицательные результаты
<b>Неэффективное лечение</b>	Лечение прекращено <b>ИЛИ</b> в постоянной схеме лечения требуется замена <b>двух ПТЛС</b> как минимум вследствие: <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствия негативации<sup>б</sup> к моменту окончания интенсивной фазы лечения<sup>а</sup>, <i>или</i></li> <li>- бактериологической реверсии<sup>б</sup> на поддерживающей фазе лечения после достижения негативации<sup>б</sup>, <i>или</i></li> <li>- получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным ПТЛС второго ряда, <i>или</i></li> <li>- развития нежелательной лекарственной реакции (НЛР)</li> </ul>
<b>Смерть</b>	Пациент с ТБ, умерший по любой из причин во время курса ХТ
<b>Потеря для последующего наблюдения</b>	Пациент с ТБ, лечение которого было прервано на два месяца подряд (или более)
<b>Результат не оценен</b>	Пациент с ТБ, у которого результат лечения не был установлен <sup>с</sup>

<sup>а</sup>Для категории "неэффективное лечение" отсутствие негативации к концу интенсивной фазы означает, что у пациента не произошла негативация мокроты в течение максимальной продолжительности интенсивной фазы химиотерапии - **8 месяцев**.

<sup>б</sup>**Негативация (изменение положительного результата на отрицательный):** считается, что негативация посева произошла тогда, когда в двух посевах подряд, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, выявлен отрицательный результат.

**Реверсия (изменение отрицательного результата на положительный):** считается, что у посева произошла реверсия, когда после первоначальной негативации в двух посевах подряд, сделанных с перерывом в 30 дней как минимум, выявлены положительные

результаты. Для определения "неэффективное лечение" реверсия принимается во внимание только в том случае, если она происходит в **фазе продолжения** химиотерапии.

К этой категории относятся случаи, зарегистрированные на территории Республики, но выбывшие за ее пределы без дальнейшего получения информации о результате лечения.

## 2.7 КОГОРТНЫЙ АНАЛИЗ

Все пациенты должны быть проанализированы в двух различных когортах в зависимости от цели:

**Когорта лечения** включает только тех пациентов, которые начинают лечение ПТЛС, и определяется датой начала лечения.

**Диагностическая когорта** включает пациентов, которым был поставлен диагноз ТБ в течение определенного периода времени. Целью этого вида анализа является оценка задержки начала лечения и количества пациентов, которые начали лечение.

Оценка результатов лечения в когорте проводится **через 12-15 месяцев** от даты регистрации и начала лечения для всех пациентов, включая тех, у которых установлен РУ-ТБ.

Оценка результатов лечения пациентов, зарегистрированных как РУ-ТБ, проводится минимум **через 24 месяца** от даты начала лечения.

Для когорты пациентов, проходящих лечение ПТЛС второго ряда, **промежуточный статус** должен оцениваться **через 6 месяцев** после начала лечения с целью мониторинга успеха программы.

Оценка результатов лечения производится в соответствии с принципами когортного анализа, подробно изложенными в «*Руководстве по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий в Республике Беларусь*», утвержденном приказом МЗ РБ от 08.11.2012 №1323.

## 3. ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 3.1 ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВИДАХ МИКОБАКТЕРИЙ И МЕТОДАХ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТБ

#### 3.1.1 ВИДЫ МИКОБАКТЕРИЙ

Семейство *Mycobacteriaceae* включает патогенные, условно-патогенные и непатогенные для человека виды микобактерий.

К патогенным микобактериям туберкулезного комплекса (МТС), вызывающим ТБ относятся 10 видов, в том числе: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*.

Условно-патогенные и непатогенные микобактерии называют НТМ (нетуберкулезные микобактерии) или МОТТ (*Mycobacterium other than tuberculosis*). К ним относятся *Mycobacterium avium* комплекс, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense* и другие. Эти НТМ у пациентов с ослабленной иммунной системой могут

вызывать микобактериозы. Известно, что НТМ не передаются от человека к человеку и могут быть обнаружены в воде, почве, аквариумах, плавательных бассейнах и т.п. НТМ чаще выделяются от ВИЧ-инфицированных пациентов. Инфекции, вызываемые НТМ, являются устойчивыми к ПТЛС и трудно поддаются лечению.

### 3.1.2 МИКРОСКОПИЯ

Микроскопическое исследование мазка мокроты для обнаружения кислотоустойчивых бактерий (КУБ) проводится с целью выявления наиболее эпидемически опасных пациентов, больных туберкулезом легких, а также для мониторинга лечения. В таблице 3 представлена схема интерпретации результатов микроскопии.

Микроскопия не позволяет провести видовую идентификацию МТБ и установить их жизнеспособность.

Микроскопически положительные образцы, из которых при посеве не получен рост микобактерий, могут содержать нежизнеспособные микобактерии. Микроскопически положительные образцы, из которых при молекулярно-генетических исследованиях получены отрицательные результаты, позволяют предположить, присутствие в образце НТМ.

Таблица 4 - Интерпретация результатов микроскопии мазка мокроты

Количество кислотоупорных бактерий (КУБ)	Форма записи результатов	Предполагаемая концентрация КУБ в мл мокроты	Вероятность положительного результата
0 в 100 или более полях зрения	-	Менее 1000	Менее 10%
1-2 в 300 полях зрения	Повторить исследование	5000–10000	50%
3-9 в 100 полях зрения	Указывается точное количество 3-9 в 100 полях зрения	Около 30000	80%
10-99 в 100 полях зрения	1+	Около 50000	90%
1-9 в поле зрения	2+	Около 100000	96,2%
10 или более в поле зрения	3+	Около 500 000	99,95%

### 3.1.3 ПОСЕВ

В настоящее время рекомендуется использование посева на плотные и жидкие питательные среды в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960. Посев на жидкой среде является золотым стандартом для подтверждения ТБ. Необходимым требованием для обеспечения качества посева является сбор адекватного образца мокроты и/или другого патологического материала, своевременная транспортировка в лабораторию и соответствующая требованиям лабораторная обработка.

Рост на плотных питательных средах (ППС) достигается в период от 18 до 56 дней. Более ранние сроки роста могут свидетельствовать о присутствии НТМ.

Интенсивность роста микобактерий оценивают по следующей шкале, рекомендуемой ВОЗ:

1-19 колоний – указывается точное количество;

1+ – 20–100 КОЕ – скудное бактериовыделение;

2+ – 100–200 КОЕ – умеренное бактериовыделение;

3+ – > 200 КОЕ – обильное бактериовыделение.

При применении жидких сред скорость роста варьирует от 4 до 42 дней. Более раннее появление роста микобактерий может свидетельствовать о присутствии НТМ.

Посев необходим для диагностики и мониторинга лечения ЛЧ-ТБ и РУ-ТБ, а также для получения культуры и определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТк ПТЛС первого и второго ряда.

### 3.1.4 ИДЕНТИФИКАЦИЯ МБТ

Культура МБТ, выделенная при посеве на жидкие или плотные среды, подлежит идентификации для исключения НТМ. Тесты для идентификации МБТ подразделяются на фенотипические (культуральные и биохимические), иммунохроматографические (МРТ64) и молекулярно-генетические (Xpert MTB/RIF, LPA).

### 3.1.5 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Xpert MTB/RIF, LPA MTBDRplus и MTBDRsl относятся к молекулярно-генетическим исследованиям, рекомендуемым ВОЗ.

**Xpert MTB/RIF** позволяет обнаружить ДНК МБТ и наличие или отсутствие мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину.

**LPA MTBDRplus v.2** позволяет обнаружить ДНК МБТ и наличие или отсутствие мутаций, связанных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину.

**LPA MTBDRsl v.2** позволяет обнаружить ДНК МБТ и наличие или отсутствие мутаций, связанных с устойчивостью к инъекционным ПТЛС (аминогликозидам/полипептидам и фторхинолонам).

### 3.1.6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЛЧ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Определение ТЛЧ фенотипическими методами заключается в культивировании МБТ на плотных или жидких средах в присутствии ПТЛС и определении угнетения роста. Получение результата ТЛЧ на плотных средах занимает **3-4 недели**, на жидких средах можно получить результат через **1-2 недели** для ПТЛС 1-2 ряда и для пиразинамида – через 4-21 день.

### ТЛЧ к ПТЛС первого ряда:

- Наиболее надежные результаты ТЛЧ к изониазиду и рифампицину.
- Менее надежные результаты ТЛЧ к этамбутолу.

### ТЛС к ПТЛС второго ряда:

- Наиболее надежные результаты ТЛЧ к инъекционным ПТЛС второго ряда (амикацин, канамицин, капреомицин) и фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин).
- ТЛЧ к другим ПТЛС второго ряда менее надежны.

Таблица 5 - Известная перекрестная устойчивость ПТЛС

<b>Рифамицины</b>	Все рифамицины имеют высокий уровень перекрестной устойчивости.
<b>Изониазид</b>	Этионамид имеет перекрестную устойчивость с изониазидом, если есть мутация в гене <i>inhA</i> .
<b>Аминогликозиды и полипептиды</b>	Амикацин и канамицин имеют очень высокую перекрестную устойчивость. Амикацин/канамицин и капреомицин имеют высокую перекрестную устойчивость при наличии мутации в гене <i>rrs</i> . Стрептомицин имеет низкую перекрестную устойчивость с канамицином/амикацином и капреомицином.
<b>Фторхинолоны</b>	Неизвестно, эффективны ли моксифлоксацин и гатифлоксацин при устойчивости к левофлоксацину. Не известно, есть ли перекрестная устойчивость между гатифлоксацином и моксифлоксацином.
<b>Теоамиды</b>	Протионамид и этионамид имеют стопроцентную перекрестную устойчивость.
<b>Бедаквилин и клофазимин</b>	Известно о перекрестной устойчивости между бедаквилином и клофазимином.

## 3.2 ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЕТИ

В Республике Беларусь лабораторная сеть представлена тремя уровнями:

**Уровень 1. Центры микроскопии на базе организации ПМП и/или ПТО** – выполняют микроскопию и Xpert MTB/RIF.

*Роли и обязанности периферической лаборатории включают:*

- Прием образцов;
- Приготовление, окрашивание и исследование мазка по Циль-Нильсену (ЦН);
- Xpert MTB/RIF тестирование;
- Ведение лабораторных учетно-отчетных форм;
- Техническое обслуживание оборудования;
- Управление реагентами и расходными материалами;
- Проведение внутреннего контроля качества;
- Участие в программах внешней оценки качества (ВОК);
- Соблюдение соответствующих мер биобезопасности.

**Уровень 2. Межрайонные лаборатории** - выполняют микроскопию, Xpert MTB/RIF, посев на плотные среды.

*Роли и обязанности районной лаборатории включают:*

- Выполнение всех функций лаборатории 1-го уровня;
- Разжижение, деконтаминация образцов и посев образцов на плотные среды;
- Выделение и идентификация МБТ;
- Направление положительных посевов в лабораторию 3-го уровня для ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда;
- Обучение лаборантов, выполняющих микроскопию и Xpert MTB/RIF;
- Проведение внешнего контроля качества исследований, выполняемых в лабораториях периферического уровня.

**Уровень 3. Областные лаборатории** – выполняют микроскопию, Xpert MTB/RIF, посев на плотные и жидкие среды, ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда и LPA.

*Роли и обязанности областной лаборатории включают:*

- Выполнение всех функций лабораторий 1-го и 2-го уровня;
- Контроль качества лабораторных исследований в периферических и районных лабораториях;
- Выполнение ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда;
- Выполнение LPA;
- Проведение обучения, переобучения и оценки компетентности работников лабораторной сети в области;
- Проведение внешнего контроля качества исследований, выполняемых в лабораторной сети области.

**Республиканская референс-лаборатория** – выполняет микроскопию, Xpert MTB/RIF, посев на плотные и жидкие среды, ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда, LPA.

*Роли и обязанности республиканской референс-лаборатории включают:*

- Выполнение всех функций областной лаборатории;
- Обновление лабораторных методических руководств и их распространение;
- Проведение обучения, переобучения и оценки компетентности работников лабораторной сети;
- Наблюдение за устойчивостью к ПТЛС;
- Проведение операционных и прикладных исследований, относящихся к лабораторной сети;
- Сотрудничество с Супранациональной референс-лабораторией (СНРЛ) для обеспечения ВОК и получения консультативной помощи.

Инструкции по исполнению лабораторных исследований, техническому обслуживанию лабораторного оборудования и мерам

биобезопасности детально отражены в «Руководстве по лабораторной диагностике ТБ», утвержденном приказом МЗ РБ от 22.03.2013 № 377.

### 3.3 ВЫЯВЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациентов с характерными для активного ЛТБ жалобами, такими как **кашель в течение двух и более недель, лихорадка, боль в груди и/или спине, кровохарканье (кашель с кровью), потеря веса и общие симптомы** (ночное потоотделение, утомляемость, недомогание, одышка), необходимо обследовать на ТБ.

Выявление ТБ осуществляется посредством микробиологического и молекулярно-генетического исследования двух образцов мокроты, последовательно взятых с интервалом 8-24 часа, и рентгенологического исследования.

Осуществление микробиологической диагностики:

- **1-й образец мокроты** направляется на микроскопию, XpertMTB/RIF, посев/ТЛЧ на жидкой и плотной средах, LPA;

- **2-й образец мокроты** направляется на микроскопию и посев/ТЛЧ на жидкой и плотной средах.

**Микроскопия.** Оба образца мокроты исследуются методом микроскопии.

**Посев.** Оба образца мокроты исследуются методом посева на плотной и жидкой средах.

**XpertMTB/RIF.** 1-й образец мокроты исследуется методом XpertMTB/RIF для быстрого определения МБТ, устойчивой к рифампицину.

**LPA MTBDRplus.** Если результат микроскопии положительный, а XpertMTB/RIF выявил МБТ, чувствительную к рифампицину, то мокрота исследуется методом LPA MTBDRplus для быстрого выявления МБТ, устойчивой к изониазиду.

**LPA MTBDRsl.** Если результат микроскопии положительный, а при исследовании методом XpertMTB/RIF выявлена устойчивость к рифампицину, то мокрота исследуется методом LPA MTBDRsl для быстрого выявления устойчивости МБТ к инъекционным ПТЛС и фторхинолонам.

**Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ):** при выделении культуры МБТ проводится ТЛЧ на жидких и плотных средах.

При выявлении чувствительности к рифампицину методом XpertMTB/RIF проводится ТЛЧ к ПТЛС первого ряда.

При выявлении устойчивости к рифампицину методом XpertMTB/RIF проводится ТЛЧ одновременно к ПТЛС первого и второго ряда.



Если результаты чувствительности к рифампицину, определенные молекулярно-генетическими методами, *не совпадают* с фенотипическими методами, то исследования следует повторить.

**Образцы операционного и биопсийного материала, полученного от пациентов с подозрением на туберкулез при хирургических вмешательствах, проводимых как внутри, так и вне противотуберкулезных учреждений, следует направлять на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование на наличие МБТ.**

Более подробно методы лабораторного исследования представлены в разделе 3.1.

При тяжелом клиническом состоянии пациента Консилиум по МЛУ-ТБ может назначить лечение РУ-ТБ до получения результатов повторного исследования.

Следует учитывать, что в Республике Беларусь имеет место большая частота диагностических ошибок при установлении диагноза «легочный туберкулез», а также высокий уровень лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, что делает невозможным и неоправданным эмпирическое назначение схемы противотуберкулезной химиотерапии без лабораторного выявления возбудителя туберкулеза и результатов ТЛЧ.

*Справочно: В условиях высокой распространенности ЛУ МБТ назначение лечения без определения профиля устойчивости МБТ может привести к развитию дополнительной устойчивости и неблагоприятному исходу лечения.*

Врачу-фтизиатру необходимо предпринять все возможные меры для верификации диагноза туберкулеза легких, включая назначение повторных микробиологических и молекулярно-генетических исследований мокроты, а также, при необходимости, по решению консилиума, проведение видеоторакоскопии с биопсией легких, плевры или внутригрудных лимфоузлов с морфологическим, микробиологическим и молекулярно-генетическим исследованием биопсийного материала. При многократных отрицательных результатах микробиологических и молекулярно-генетических исследований мокроты, отсутствии клинических проявлений болезни и отказе пациента от проведения видеоторакоскопии, пациент может наблюдаться в динамике в поликлинике по месту жительства.

В исключительных случаях диагноз ТБ без бактериовыделения может быть установлен по решению республиканского и областных консилиумов.

В случае лечения пациентов с клинически установленным ТБ схема лечения должна основываться на истории настоящего заболевания, результатах ТЛЧ контактов и (или) истории предыдущего лечения.

## 4. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

### 4.1 НАЧАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

С целью своевременного и раннего выявления нежелательных реакций ПТЛС и оценки эффективности лечения пациентов с ТБ следует тщательно обследовать при выявлении и на регулярной основе в процессе ХТ.

В амбулаторную карту и/или историю болезни при приеме пациента должна вноситься указанная ниже информация:

#### **I. Анамнез.**

*1.1. Паспортные данные: ФИО, возраст, пол, адрес.*

*1.2. Анамнез по ТБ:*

а) определение случая у данного пациента с указанием даты установления диагноза;

б) даты начала и окончания всех предыдущих курсов лечения, результаты лечения, сведения о соблюдении режимов лечения;

в) результаты микроскопии мазков, посевов; ТЛЧ и молекулярно-генетических тестов;

г) наличие нежелательных реакций на ПТЛС в прошлом;

д) хирургические вмешательства;

е) осложнения (пневмоторакс, эмпиема, кровохарканье и др.);

е) клиническая форма ТБ.

*1.3. Медицинский и социальный анамнез:*

а) хронические заболевания, включая ВИЧ, диабет, почечную недостаточность, заболевания печени, заболевания ЖКТ, болезни сердца и пр.;

б) наличие психиатрического анамнеза;

в) принимаемые в данный момент лекарственные средства (ЛС), кроме ПТЛС;

г) наличие аллергии;

д) курение, употребление алкоголя, наркотиков;

е) сведения о тюремном заключении в прошлом;

ж) даты последней менструации и используемый метод контрацепции у женщин;

з) документально зарегистрированные и подозреваемые контакты с ТБ-пациентами с указанием истории лечения, данными ТЛЧ у контакта и длительности общения с ним.

**II. Жалобы пациента:** кашель, выделение мокроты, лихорадка, потливость, особенно в ночное время, потеря веса (с указанием обычного веса до заболевания), одышка, потеря аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры, головные боли, потеря чувствительности, боли в суставах, потеря слуха, депрессия, чувство беспокойства.

**III. Данные физикального осмотра:** частота сердечных

сокращений, артериальное давление, частота дыхания, рост и вес, состояние кожных покровов, состояние сердечнососудистой, легочной, пищеварительной, нервной, мочеполовой, костно-суставной систем.

**IV. Данные обследований:** клинико-лабораторные исследования, рентгенография органов грудной клетки, оценка психического статуса, аудиометрия, лабораторные анализы, электрокардиография (ЭКГ).

**V. Данные бактериологических исследований:** микроскопии мазков, посева, ТЛЧ и молекулярно-генетических методов.

**VI. Тест на ВИЧ.**

## 4.2 ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ ТБ

Химиотерапия (ХТ) ТБ заключается в применении ПТЛС, уничтожающих МБТ в организме пациента (**бактерицидный эффект**) или подавляющих размножение МБТ (**бактериостатический эффект**).

Длительное непрерывное комбинированное лечение ПТЛС называется **курсом ХТ**.

**Курс ХТ состоит из двух фаз:**

**I – фаза интенсивной терапии (интенсивная фаза - ИФ)**, или бактерицидная фаза лечения, в которой происходит быстрая гибель МБТ и прекращение бактериовыделения, ликвидируются клинические проявления заболевания, уменьшаются инфильтративные и деструктивные изменения в ткани пораженного органа;

**II – фаза продолжения терапии**, которая направлена на подавление сохраняющейся популяции МБТ и обеспечивает полное уничтожение возбудителя болезни с дальнейшим уменьшением воспалительных изменений и инволюцию ТБ процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

**Основные принципы ХТ:**

ХТ должна быть начата сразу после установления/подтверждения диагноза, и ее проводят непрерывно в течение необходимого срока без перерывов. На всех этапах лечения несколько ПТЛС применяются одновременно, что способствует предотвращению развития ЛУ. Применение одного эффективного ПТЛС не допускается.

ХТ является главным компонентом комплексного лечения ТБ, которое должно быть:

- **Адекватным** по дозировке ПТЛС (в зависимости от массы тела пациента);

- **Контролируемым** (прием ПТЛС должен осуществляться только под непосредственным наблюдением медицинского работника, *памятка по контролируемому лечению приведена в Приложении 1*);

- **Непрерывным** (без перерывов в приеме ПТЛС);

- **Комплексным** (с использованием вспомогательных методов

лечения и лечебного питания).

ПТЛС первого и второго рядов **НЕ** должны быть доступны для свободной продажи и использования для самолечения ТБ и других заболеваний.

Рекомендуемые дозы ПТЛС для взрослых и детей указаны в *Приложениях 2 и 3*.

#### 4.3 ЛЕЧЕНИЕ ЛЧ-ТБ

##### 4.3.1 РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ

При выявленной чувствительности к рифампицину и изониазиду, пациентам с ТБ следует назначить **стандартный режим 2HRZE/4HR**. При сохранении бактериовыделения, определяемого методом микроскопии, из образца, взятого по завершению второго месяца лечения, фаза интенсивной терапии (интенсивная фаза - ИФ) продлевается до трех месяцев, а фаза продолжения терапии - до 5 месяцев. Дальнейшая тактика лечения пациентов также зависит от ТЛЧ к ПТЛС первого ряда, проведенного на диагностических образцах мокроты, взятых в конце второго месяца лечения, результаты которого становятся доступными в конце фазы интенсивной терапии.

В связи с тем, что всем пациентам с ТБ на начало лечения проводится ТЛЧ к ПТЛС первого ряда и уровень моно- и полирезистентности к Н в РБ низкий, то не рекомендуется назначать Е в фазе продолжения вне зависимости от наличия и/или отсутствия бактериовыделения.

ИФ проводится четырьмя ПТЛС: изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. К концу ИФ у пациентов со штаммами, чувствительными к ПТЛС первого ряда, происходит негativaция мокроты, что предотвращает трансмиссию ТБ в обществе.

Оптимальным выбором является **ежедневный** прием ПТЛС в течение всего курса лечения и под **непосредственным** контролем.

##### 4.3.2 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПТЛС С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

ВОЗ рекомендует использование комбинированных ПТЛС для ЛЧ-ТБ с фиксированными дозами (Н+R; Н+R+Z; Н+R+Z+E; Н+Е и др.).

Применение комбинированных ПТЛС имеет следующие преимущества:

- предотвращение ошибок при назначении лечения;
- прием меньшего количества таблеток, что способствует повышению приверженности к лечению;
- невозможность исключения пациентом некоторых ПТЛС из назначенной схемы лечения, что предупреждает расширение

устойчивости.

Наличие комбинированных ПТЛС не исключает использование отдельных ПТЛС, особенно для пациентов, у которых наблюдаются нежелательные реакции или есть противопоказания к какому-либо компоненту комбинированного ПТЛС.

#### 4.3.3 МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЧ-ТБ

Таблица 6 - Мониторинг лечения пациентов, получающих ПТЛС первого ряда

Исследование	Частота проведения
<b>Бактериологические исследования</b>	
Микроскопия	Два последовательно взятых образца мокроты ежемесячно во время всего курса лечения*
Посев на плотные среды	Ежемесячно в течение интенсивной фазы* и на 5-м месяце лечения
ТЛЧ	При положительном результате посева в течение лечения, в случае подозрения развития устойчивости, но не раньше чем в конце 2-го месяца лечения на жидких и плотных питательных средах
Молекулярно-генетический метод исследования (Xpert MTB/RIF(a), LPA MTBDRplus, LPA MTBDRsl)	При положительном результате посева, в случае подозрения развития устойчивости, но не раньше чем в конце 2-го месяца лечения
<b>Радиологическое исследование</b>	
Рентгенограмма органов грудной клетки	В начале лечения, в конце интенсивной фазы и в конце всего курса лечения. При наличии клинических показаний возможно более частое исследование
<b>Клиническое исследование</b>	
Измерение массы тела	Ежемесячно
Физикальное обследование	1 раз в неделю, при необходимости - чаще
Определение полей и остроты зрения и цветоощущения	Ежемесячно во время приема этамбутола
<b>Лабораторные исследования</b>	
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, щелочная фосфатаза, количество тромбоцитов, креатинин (расчет клиренса креатинина см. в разделе 6.5. Почечная недостаточность) и глюкоза в крови	В начале лечения и в ИФ всем пациентам ежемесячно, далее в случае повышенных показателей
ВИЧ-инфекция	В начале лечения
HBsAg (вирусный гепатит В) Анти-HCV (вирусный гепатит С)	В начале лечения При повышенных показателях АЛТ и АСТ для дифференциальной диагностики лекарственного гепатита

\*С интервалом в 30 дней

#### 4.4. ХИМИОТЕРАПИЯ ТБ С МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНО-СТЬЮ МБТ

Таблица 7 - Схемы лечения пациентов с моно- или полирезистентным ТБ

Устойчивость	Схема лечения	Минимальная продолжительность лечения (в месяцах)	Комментарии
Изониазид	Рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон	6-9	Рекомендуется исследование Хpert MTB/RIF* на 0, 2 и 3 месяцы лечения и при обнаружении устойчивости к рифампицину переходить на схему лечения РУ-ТБ, а также провести ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда
Изониазид и этамбутол	Инъекционный ПТЛС в течение первых трех месяцев + рифампицин, пиразинамид, фторхинолон	9-12	Рекомендуется исследование Хpert MTB/RIF на 0, 2 и 3 месяцы лечения и при обнаружении устойчивости к рифампицину переходить на схему лечения РУ-ТБ, а также провести ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда
Изониазид, этамбутол, пиразинамид	Инъекционный ПТЛС в течение первых 2-3 месяцев + рифампицин, фторхинолон, этионамид (протионамид), (±пиразинамид)	18	Более длительный курс (6 месяцев) применения инъекционного ПТЛС может усилить схему лечения для пациентов с обширным процессом. Пиразинамид добавляют, если чувствительность МБТ к нему не известна. Рекомендуется исследование Хpert MTB/RIF на 0, 2 и 3 месяцы лечения и при обнаружении устойчивости к рифампицину переходить на схему лечения РУ-ТБ, а также провести ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда
Р моно- или полирезистентность	Схема терапии РУ-ТБ + изониазид	не менее 20	Смотрите главу 4 по лечению РУ-ТБ

\*Исследование Хpert MTB/RIF на 0, 2 и 3 месяц лечения рекомендуется не для мониторинга лечения, так как результат может быть положительным даже у пациентов, хорошо поддающихся лечению, а для быстрого выявления устойчивости к рифампицину, которая может возникнуть в процессе лечения

#### 4.5 ЛЕЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОГО К РИФАМПИЦИНУ ТБ

Термины, часто используемые для описания стратегий лечения:

- **Индивидуальное лечение** – это курс ХТ, при котором каждая схема разрабатывается на основе анамнеза противотуберкулезного лечения пациента и результатов индивидуального ТЛЧ.

- **Эмпирическое лечение** – это курс ХТ, назначаемый в случае Хpert МТВ/RIF+ (LPA) до точного установления диагноза РУ-ТБ и корректируемый при получении результатов ТЛЧ пациента. Например, эмпирический режим лечения ШЛУ-ТБ означает использование схемы, разработанной для пациентов с ШЛУ-ТБ, до установления диагноза ШЛУ-ТБ, с последующей коррекцией после получения результатов ТЛЧ.

#### 4.5.1 КЛАССИФИКАЦИЯ ПТЛС, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РУ-ТБ

В зависимости от эффективности и опыта использования, ПТЛС подразделяются на 4 группы. К **основным ПТЛС второго ряда** относятся ЛС из Групп А, В и С.

Таблица 8 - ПТЛС, рекомендуемые для лечения РУ-ТБ

А. Фторхинолоны	Левифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин	Lfx Mfx Gfx
В. Инъекционные ПТЛС второго ряда	Амикацин Капреомицин Канамицин (Стрептомицин)	Am Cm Km (S)
С. Другие основные ПТЛС второго ряда	Этионамид/Протионамид Циклосерин/Теризидон Линезолид Клофазимин	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz
Д. Дополнительные ПТЛС (не являются частью основного режима лечения РУ-ТБ)	D1 Пиразинамид Этамбутол Изониазид в высоких дозах	Z E H <sup>b</sup>
	D2 Бедаквилин Деламанид	Bdq Dlm
	D3 ПАСК Имипенем-циластатин Меропенем Амоксициллин-клавулат (Тиаоацетазон)	PAS Imp Mpm Amx-Clv (T)

##### 4.5.1.1 ГРУППА А. ФТОРХИНОЛОНЫ

Фторхинолоны обладают бактерицидным действием и являются основным компонентом ключевой схемы лечения РУ-ТБ. **Фторхинолоны необходимо всегда включать в схему лечения РУ-ТБ**, исключением является лишь наличие абсолютных противопоказаний. В настоящее время, наиболее сильнодействующими фторхинолонами в нисходящем порядке, основанном на активности вне организма и исследованиях, проводимых на животных, являются: **моксифлоксацин = гатифлоксацин > левофлоксацин.**

Известно, что моксифлоксацин удлиняет интервал QTc на ЭКГ. Удлинение интервала QTc предшествует полиморфной желудочковой тахикардии, которая может привести к внезапной смерти. Риск удлинения интервала QTc при применении левофлоксацина и гатифлоксацина намного ниже.

#### 4.5.1.2 ГРУППА В. ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПТЛС ВТОРОГО РЯДА

Любой инъекционный ПТЛС второго ряда, будь то канамицин, амикацин или капреомицин, может быть использован в схеме лечения, если он отвечает критериям **эффективного ПТЛС**. **Инъекционное ЛС второго ряда необходимо всегда включать в схему лечения РУ-ТБ**, исключением является лишь наличие абсолютных противопоказаний.

Амикацин и канамицин дешевле, чем капреомицин. Эти ПТЛС очень похожи и имеют высокую вероятность перекрестной устойчивости. Амикацин имеет более низкий показатель минимальной ингибирующей концентрации (МИК), поэтому считается более эффективным, чем канамицин.

**Капреомицин имеет перекрестную устойчивость с амикацином/канамицином при наличии мутации гена *rrs***. Считается, что капреомицин менее ототоксичен, чем аминогликозиды. Если штамм оказывается устойчивым как к стрептомицину, так и к канамицину, тогда следует применять капреомицин. Если штамм устойчив ко всем инъекционным ЛС, кроме стрептомицина, то следует его использовать, так как у стрептомицина маленькая вероятность перекрестной устойчивости с другими инъекционными ПТЛС.

Все инъекционные ПТЛС второго ряда вводятся глубоко внутримышечно. Кроме того, их можно вводить медленно внутривенно (в течение 60 минут) при наличии формы лекарственных средств для внутривенного введения. В связи с болезненностью внутримышечного введения инъекций возможно использование катетера или порта для ежедневного введения ЛС. Использование порта для ежедневного введения ЛС рекомендовано как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения.

#### 4.5.1.3 ГРУППА С. ДРУГИЕ ОСНОВНЫЕ ПТЛС ВТОРОГО РЯДА

После пересмотра существующей доказательной базы по использованию ПТЛС из списка основных ПТЛС второго ряда **исключен ПАСК и включены линезолид и клофазимин** (ранее линезолид и клофазимин относились к ПТЛС с недоказанной эффективностью).

При составлении схемы лечения РУ-ТБ необходимо использовать **два и более** из указанных ниже четырех ПТЛС в следующей



последовательности, при наличии основания считать их эффективными: **этионамид (или протионамид), циклосерин (или теризидон), линезолид и клофазимин.**

**Этионамид и протионамид** имеют схожую эффективность и нежелательные реакции. Эти ПТЛС имеют некоторую перекрестную устойчивость с низкими дозами изониазида. Мета-анализ показал, что вероятность удачного исхода лечения РУ-ТБ увеличивается при использовании в схеме циклосерина и этионамида.

**Циклосерин** Сравнительный анализ не выявил превосходства теризидона над циклосерином в отношении переносимости.

**Линезолид** обладает хорошей бактерицидной активностью против МБТ. Недавно опубликованные исследования выявили, что линезолид улучшает результаты лечения РУ-ТБ, в особенности с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и ШЛУ-ТБ.

В связи с риском развития тяжелых нежелательных реакций применение линезолида необходимо сопровождать тщательным мониторингом. Если это не возможно, то линезолид стоит использовать в качестве резервного ЛС для случаев РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и инъекционным ПТЛС второго ряда, для случаев ШЛУ-ТБ, а также для случаев с непереносимостью основных ЛС.

В случае, когда нет оснований считать пиразинамид эффективным ПТЛС, для усиления стерилизующего эффекта схемы лечения РУ-ТБ следует назначать **клофазимин.**

Основной нежелательной реакцией **клофазимина**, беспокоящей пациентов, является изменение цвета кожи (окрашивание в красный или темнокоричневый цвет), возникающее у 75-100% пациентов в течение первых нескольких недель применения и проходящее через несколько месяцев или лет после завершения лечения. При применении **клофазимина** редко наблюдаются тяжелые нежелательные реакции.

#### 4.5.1.4 ГРУППА Д. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПТЛС

Группа Д состоит из ЛС, которые не относятся к основным ПТЛС второго ряда и подразделяется на 3 подгруппы.

##### Д1

**Пиразинамид, этамбутол и изониазид в высоких дозах** являются ЛС группы Д1. Исключая пиразинамид, эти ЛС обычно добавляются к основным ПТЛС второго ряда в случае, если невозможно составить схему лечения как минимум из **4 эффективных ЛС** из группы А-С плюс пиразинамид (всего 5 эффективных ЛС). В случае, если пиразинамид не может быть использован из-за подтвержденной устойчивости к нему, либо наличия противопоказаний к его применению, то добавляется больше

ПТЛС из группы С и Д, так, чтобы общее количество эффективных ЛС в интенсивной фазе лечения составило 5.

Клинические исследования показали отсутствие повышенного риска гепатотоксичности при применении изониазида в высоких дозах у взрослых пациентов с РУ-ТБ. **Изониазид в высоких дозах у взрослых пациентов с РУ-ТБ следует применять у пациентов с подтвержденной чувствительностью к изониазиду.**

**Изониазид в высоких дозах** является одним из основных компонентов укороченной схемы лечения РУ-ТБ (см главу 4.11). Мутации в генах определяются, в том числе методом LPA. Штаммы с мутацией в гене *inhA* могут обладать достаточно низкой МИК для того, чтобы изониазид в высоких дозах подействовал; в таких случаях ЛС может быть добавлено в схему лечения. Однако, эта мутация ассоциирована с устойчивостью к этионамиду, вот почему при ее наличии следует заменить этионамид (протионамид) в схеме лечения другим ЛС. В условиях с распространенной устойчивостью к изониазиду, связанной с мутацией в гене *katG*, эффективность изониазида в высоких дозах низка, и его использовать не следует.

**Этамбутол** может быть использован в схеме лечения РУ-ТБ только если его можно считать эффективным (смотри определение «эффективный препарат» в разделе 4.6.1.).

## **Д2**

К группе Д2 относятся **бедаквилин и деламаид**. Подробная инструкция по их применению приведена в *Приложениях 4 и 5*.

## **Д3**

Группа **Д3** включает **ПАСК, имипенем-циластатин, меропенем, клавунат и тиацетазон**. Эти ЛС следует использовать **только** в случае, если иначе невозможно составить схему лечения РУ-ТБ как из минимум 5 эффективных ПТЛС (то есть 4 основных ПТЛС второго ряда плюс пиперазид).

**Имипенем и меропенем** относятся к группе карбапенемов и назначаются только внутривенно. Так как имипенем быстро разрушается дипептидазами проксимальных почечных канальцев, он выпускается в комбинации с циластатином - ингибитором дипептидаз. Меропенем является стабильным ЛС и не нуждается в циластатине.

Амоксициллин-клавулат показал плохие результаты в исследованиях *in vitro* как самостоятельное ПТЛС. В режимах лечения РУ-ТБ **амоксициллин-клавулат и карбапенемы следует всегда использовать вместе**, т.к. клавулоновая кислота замедляет гидролиз карбапенемов.

Спектр нежелательных реакций амоксициллин-клавулата и карбапенемов практически идентичен пенициллину.

Меропенем предпочтительно используется у детей и взрослых с РУ-ТБ центральной нервной системы (ЦНС), так как при его применении реже возникают судороги.

Недавние исследования не выявили влияния ПАСК на эффективность лечения РУ-ТБ. Кроме того, использование ПАСК приводит к частым нежелательным реакциям. Поэтому ПАСК рекомендуется назначать лишь в тех случаях, когда нет альтернативных эффективных ЛС.

Кроме того, проведенные исследования показали отсутствие эффективности макролидов (кларитромицин, азитромицин и т.д.), ранее использовавшихся в схеме лечения РУ-ТБ, что явилось основанием для исключения макролидов из списка рекомендуемых ПТЛС.

Тиоацетазон помещен в Группу Д в связи с недостатком данных об его эффективности при лечении РУ-ТБ в настоящий момент. Препарат противопоказан ВИЧ-инфицированным пациентам, принимая во внимание риск серьезной нежелательной реакции, а именно синдрома Стивенса-Джонсона.

#### 4.5.2 РОЛЬ ТЛЧ В НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Результаты ТЛЧ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным ЛС второго ряда являются точными и воспроизводимыми. Во многих случаях возникают проблемы с точностью и воспроизводимостью ТЛЧ к этамбутолу, пипразинамиду, стрептомицину и т.д. Поэтому не рекомендуется составлять индивидуальные режимы, основываясь лишь на результатах ТЛЧ к ним.

В качестве первоначального диагностического теста для определения чувствительности к рифампицину можно использовать Xpert MTB/RIF, а для определения чувствительности к фторхинолонам и инъекционным ЛС второго ряда – LPA MTBDR<sub>sl</sub>.

Несмотря на то, что схему лечения можно составить, основываясь на результатах быстрых молекулярно-генетических методов (Xpert MTB/RIF, LPA MTBDRplus, LPA MTBDR<sub>sl</sub>), все же стоит продолжать проводить фенотипическое ТЛЧ ко всем ПТЛС, используемым в схеме лечения РУ-ТБ.

#### 4.6. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ РУ-ТБ

##### 4.6.1 ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РУ-ТБ

ПТЛС, включенные в схему лечения, должны быть **эффективными** и считаются таковыми, если:

1. ПТЛС не использовался в схеме предыдущего безуспешного лечения данного пациента.

2. ТЛЧ, проведенное на штамме, взятом у данного пациента, подтверждает чувствительность к ЛС.

3. Отсутствует устойчивость к ЛС с известной **перекрестной устойчивостью**.

4. У **тесных бытовых и не бытовых контактов** с индексным пациентом отсутствует устойчивость к данному ЛС.

5. Исследование лекарственной устойчивости на репрезентативной группе пациентов показывает, что устойчивость к данному ЛС среди группы пациентов со схожим анамнезом **маловероятна**. Этот критерий используется тогда, когда нет возможности сделать ТЛЧ, либо достоверность ТЛЧ невелика.

Собрать информацию по всем пяти критериям не всегда удастся. В таких случаях важно клиническое решение о том, можно ли считать ПТЛС эффективным.

ЛС **не должно** использоваться в схеме лечения, если у пациента имеется известное серьезное противопоказание, связанное с взаимодействием ПТЛС, кумулятивной токсичностью, сопутствующим заболеванием, анамнезом предыдущих тяжелых аллергических реакций или другими тяжелыми нежелательными реакциями.

**Продолжительность интенсивной фазы** лечения (в течение которого применяется инъекционное ЛС второго ряда) составляет минимум **8 месяцев**, и, по крайней мере, **4 месяца после негативации мокроты методом посева**. При возникновении нежелательных реакций инъекционное ЛС можно применять через день (3 раза в неделю), но только после негативации мокроты методом посева.

**Продолжительность всего курса** лечения пациентов с РУ-ТБ составляет не менее **20 месяцев** для пациентов, ранее не принимавших лечение по поводу РУ-ТБ, и, по крайней мере, **12 месяцев после негативации мокроты методом посева**. Каждая доза принимается под наблюдением (ДОТ). Как пероральные, так и инъекционные ПТЛС назначаются минимум **6 дней в неделю** на протяжении всего лечения.

**Купирование нежелательных реакций** ЛС должно быть незамедлительным и адекватным, чтобы минимизировать риск прерывания лечения и предотвратить увеличение уровня заболеваемости и смертности.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с РУ-ТБ, вне зависимости от уровня клеток CD4, рекомендуется как можно быстрее (в течение первых восьми недель лечения РУ-ТБ) начать антиретровирусную терапию (АРТ).

Дозировка ЛС должна определяться по возрасту и массе тела. Желательно назначать прием всех ЛС один раз в день и в полной дозе. В случае непереносимости, суточные дозы **циклосерина, этионамида и**

**ПАСК** могут быть постепенно увеличены в течение периода до двух недель.

Рекомендуется включить в схему лечения **РУ-ТБ/МЛУ-ТБ** как минимум пять эффективных ПТЛС, включая четыре из основных ПТЛС второго ряда плюс пиразинамид. Если минимум четыре основных ПТЛС второго ряда невозможно набрать, используя только ЛС из групп **А, В и С**, то к схеме добавляются ЛС из группы **D2**, или, если это невозможно, то из группы **D3**. Пиразинамид добавляется в схему лечения по умолчанию, исключение составляют лишь случаи с подтвержденной устойчивостью, полученной в результате достоверного ТЛЧ, либо при наличии риска значительной токсичности. Если по какой-либо причине пиразинамид не может быть использован, то схему лечения можно усилить дополнительным ЛС из группы **С** или **D** (желательно **D2**, или, если это невозможно, то **D3**). ЛС из группы **D1** можно добавить, если есть достаточные основания считать их эффективными.

**Лечение РУ-ТБ/ШЛУ-ТБ** составляется по тем же принципам, что и **РУ-ТБ/МЛУ-ТБ** с разницей лишь в том, что количество эффективных ПТЛС в интенсивной фазе лечения рекомендуется увеличить до шести как минимум, и до четырех как минимум в фазе продолжения лечения. У пациентов с **РУ-ТБ**, с дополнительной устойчивостью к фторхинолону, но сохраненной чувствительностью, по крайней мере, к одному из инъекционных ЛС второго ряда, инъекционный ЛС должен применяться до окончания лечения при отсутствии абсолютных противопоказаний.

В случаях, когда штамм устойчив ко всем инъекционным ЛС (амикацин, канамицин, и капреомицин), но чувствителен к стрептомицину, то тогда следует его применять.

В случае чувствительности по крайней мере к одному из инъекционных ЛС второго ряда у пациентов с **ШЛУ-ТБ**, его по возможности необходимо применять до окончания лечения. В случае устойчивости ко всем инъекционным ЛС можно составить схему вообще без инъекционного ЛС, либо, при невозможности составить схему из шести эффективных ЛС, следует использовать капреомицин. Общая продолжительность лечения **ШЛУ-ТБ** составляет не менее 24 месяцев. При наличии показаний возможно рассмотреть применение хирургического метода лечения (см главу 4.9).

Таблица 9 - Составление схемы лечения РУ-ТБ

1-й шаг	Выбрать фторхинолон (Группа А)	Левифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин
2-й шаг	Выбрать инъекционный ПТЛС (Группа В)	Канамицин Амикацин Капреомицин

		(Стрептомицин)
	Выбор ЛС основывается на ТЛЧ и анамнезе пациента	
3-й шаг	Добавить ПТЛС из Группы С	Циклосерин/теризидон Этионамид/протионамид Линезолид Клофазимин
	Добавить два или более ПТЛС из Группы С, пока схема не включит в себя как минимум четыре эффективных ЛС При назначении ПТЛС необходимо учитывать анамнез и профиль нежелательных реакций. Результаты ТЛЧ к циклосерину и этионамиду (протионамиду) недостаточно достоверны	
Если схема не содержит четыре эффективных ЛС из Групп А-С и пиразинамид, то добавляют ПТЛС из Группы Д		
4-й шаг	Добавить ЛС из Группы Д1	Пиразинамид Этамбутол Изониазид в высоких дозах
	Пиразинамид добавляют во все схемы, если достоверное ТЛЧ не показывает наличие устойчивости и при отсутствии противопоказаний. Этамбутол добавляют, если он отвечает критериям эффективного ЛС	
5-й шаг	Добавить ПТЛС из Группы Д2	Бедаквилин Деламанид
6-й шаг	Добавить ПТЛС из Группы Д3	ПАСК Имипинем/циластатин плюс клавунат Меропенем плюс клавунат Тиоацетазон

#### 4.6.2 МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РУ-ТБ

Таблица 10 - Мониторинг лечения пациентов, получающих ПТЛС второго ряда

Исследование	Частота проведения
<b>Микробиологические исследования</b>	
Микроскопия	Два последовательно взятых образца мокроты ежемесячно во время всего курса лечения <sup>а</sup>
Посев на плотные среды	Ежемесячно в течение интенсивной фазы и 1 раз в 2 месяца в течение фазы продолжения (2 последовательно взятых образца <sup>а</sup> )
ТЛЧ	При положительном результате посева во время лечения, но не раньше чем в конце 4-го месяца лечения на жидких и плотных питательных средах
LPA MTBDRs/	По запросу в течение лечения, при подозрении на развитие устойчивости к инъекционным ПТЛС и фторхинолонам
<b>Радиологическое исследование</b>	
Рентгенограмма органов грудной клетки	В начале лечения, через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения и в конце всего курса лечения. При наличии клинических показаний возможно более частое исследование
<b>Клиническое исследование</b>	
Измерение массы тела	Ежемесячно
Физикальное обследование	1 раз в неделю, при необходимости - чаще
Аудиометрия	В начале, а затем ежемесячно, во время лечения инъекционным ПТЛС
Электрокардиография	В начале лечения, на 2, 4, 8, 12, 16 и 24 неделе лечения при применении бедаквилина или деламанида. Если в схеме лечения присутствуют и другие ПТЛС, вызывающие удлинение интервала QTc (например, моксифлоксацин, клофазимин), то ЭКГ надо повторять ежемесячно <sup>б</sup>

Определение полей и остроты зрения и цветоощущения	В начале лечения этамбутолом или линезолидом. Повторите исследование при подозрениях на нарушение остроты зрения или цветоощущения <sup>c</sup>
Обучение, консультация психолога (психиатра-нарколога и/или психотерапевта) или социального работника	В начале лечения и при возникновении необходимости в течение лечения
<b>Лабораторные исследования</b>	
Общий анализ крови и мочи	Ежемесячно
Гемоглобин и подсчет тромбоцитов	При лечении линезолидом <sup>a</sup> , сначала следить еженедельно, затем на втором и последующих месяцах - ежемесячно или по мере необходимости, исходя из симптомов Для ВИЧ-инфицированных пациентов получающих зидовудин, сначала проверять ежемесячно, а затем по мере необходимости, исходя из симптоматики
Уровень калия, магния и кальция в сыворотке крови	Уровень калия определяется в начале лечения и далее ежемесячно при применении бедаквилина и деламаида. Повторять при возникновении каких-либо отклонений на ЭКГ (удлинение интервала QTc) <sup>b</sup> Уровень магния и кальция определяется в сыворотке крови каждый раз при выявлении гипокалиемии.
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Каждые 3 месяца, если принимается этионамид/протионамид и ПАСК. Каждые 6 месяцев, если принимается этионамид/протионамид или ПАСК <sup>f</sup> , но не оба ПТЛС одновременно <sup>d</sup>
АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза	Мониторинг каждые 1-3 месяца у пациентов, принимающих пиразинамид длительное время, или пациентов, имеющих риск или симптомы гепатита. У ВИЧ-инфицированных пациентов, а также пациентов, принимающих бедаквилин, рекомендуется ежемесячный мониторинг. Для пациентов с вирусным гепатитом мониторинг следует осуществлять каждые 1-2 недели на протяжении первого месяца, а далее каждые 1-4 недели лечения
Тестирование на ВИЧ	В начале лечения и повторять при клинических показаниях
Вирусный гепатит В и С+ HBsAg/ анти-HCV	При повышенных показателях АЛТ, АСТ (если показатели выше $\geq 3$ раз от высшей границы нормальных значений в случае наличия печеночных симптомов и если показатели $\geq 5$ раз от высшей границы нормальных значений в случае отсутствия печеночных симптомов) для дифференциальной диагностики лекарственного гепатита
Тест на беременность	В начале лечения у женщин детородного возраста, живущих половой жизнью, и повторять по показаниям
Липаза	Показано для исследования при боли в области живота с целью выявления панкреатита у пациентов, принимающих линезолид, бедаквилин, d4T, ddI или ddc <sup>b,c</sup>
Лактат	Ежемесячно и по показаниям для пациентов, принимающих линезолид и/ или АРТ (d4T, ddI, AZT, 3TC) <sup>c</sup>
Уровень глюкозы в сыворотке крови	При лечении гатифлоксацином следует проверять уровень глюкозы в начале лечения и далее ежемесячно. Пациента следует обучить признакам и симптомам гипогликемии и гипергликемии

<sup>a</sup> С интервалом в 30 дней

<sup>b</sup> При использовании в схеме лечения бедаквилина и деламаида

<sup>c</sup> При использовании линезолида

<sup>d</sup> При использовании протионамида/этионамида, ПАСК

Определения ТТГ достаточно для отслеживания гипотиреоза; нет необходимости исследовать уровень тироидных гормонов

#### 4.7 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ УСТАНОВЛЕННЫМ РУ-ТБ

Диагноз РУ-ТБ основывается на лабораторных данных. Если, несмотря на неоднократные попытки, не удастся получить лабораторное подтверждение РУ-ТБ, и другие заболевания исключены, то диагноз **клинически установленного РУ-ТБ** (для всех клинически установленных случаев) возможен при наличии: клинической и рентгенологической картины, соответствующей ТБ; соответствующего анамнеза, тесных бытовых и не бытовых контактов с индексным пациентом с РУ-ТБ и/или перенесенный РУ-ТБ в прошлом. В таких случаях схема лечения должна состоять как минимум из **6 ПТЛС, включая ЛС из группы Д2**, выбор которых должен основываться на результатах ТЛЧ контакта и/или истории предыдущего лечения.

#### 4.8 ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТБ

Лечение ВТБ не отличается от лечения ЛТБ за некоторыми исключениями. При ЛЧ-ТБ нервной системы и костно-суставной системы курс лечения может быть продлен до 9-12 месяцев.

При составлении лечения схемы лечения РУ-ТБ нервной системы необходимо назначать эффективные ПТЛС с хорошей способностью проникать в ЦНС, такие как **фторхинолоны, этионамид (протионамид), циклосерин (теризидон), линезолид, пиразинамид и изониазид**. Использование изониазида в высоких дозах позволяет достичь адекватную МИК в цереброспинальной жидкости, что, при сохраненной к нему чувствительности, является основанием для его применения.

**ПАСК и этамбутол** имеют недостаточную проникающую способность в ЦНС и поэтому не следует рассчитывать на них, как на эффективные ЛС при лечении РУ-ТБ менингита.

**Канамицин, амикацин и стрептомицин** проникают в спинномозговую жидкость только при наличии воспаления мозговых оболочек.

Данные о степени проникновения **капреомицина, клофазимина, бедаквилина и деламаида** в ЦНС отсутствуют.

*Дополнительные методы диагностики, мониторинга и лечения пациентов с ВТБ указаны в Приложении 6.*



## 4.9 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛУ-ТБ

### 4.9.1 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛУ-ТБ

Хирургическое вмешательство может рассматриваться, как **дополнительный** метод лечения у пациентов с ЛУ-ТБ на фоне основного лечения ПТЛС второго ряда, при наличии нижеуказанных показаний (приводится в соответствии с Консенсусом WHO Regional Office for Europe)\*.

**Хирургическое вмешательство следует рассматривать как абсолютное показание при неотложных (экстренных) состояниях:**

- Профузном легочном кровотечении;
- Напряженном пневмотораксе.

Эти показания не зависят от модели устойчивости, и применимы, в том числе и к лекарственно чувствительному ТБ.

**Абсолютное показание к срочной операции:**

- Необратимое прогрессирование ТБ, несмотря на адекватную ХТ;
- Рецидивирующее кровохарканье, которое не удалось остановить применением консервативных методов, том числе с использованием бронхоскопии.

**Относительное показание к операции в плановом порядке:**

- Ограниченные формы ТБ с наличием полостей распада и с продолжающимся бактериовыделением после 4-6 месяцев ХТ под наблюдением;

- Неудача ХТ МЛУ/ШЛУ-ТБ;

- Осложнения ТБ процесса (в том числе МЛУ/ШЛУ-ТБ), включающие спонтанный пневмоторакс и пиопневмоторакс, эмпиему плевры с бронхоплевральным свищом или без него, аспергиллому, нодулобронхиальный свищ, бронхиолит, панцирный плеврит или перикардит с дыхательной и/или сердечной недостаточностью, посттуберкулезный стеноз трахеи или крупных бронхов, посттуберкулезные бронхоэктазы;

- Осложнения предыдущих хирургических вмешательств.

**Виды применяемых хирургических вмешательств:**

- Резекция легких (краевая, сегментэктомия, лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия или плевропневмонэктомия).

- Торакоцентез и торакостомия.

- Плеврэктомия и декортикация легкого при хронической эмпиеме плевры.

- Операции на бронхах (окклюзия, резекция, пластика бронха, реампутация культи бронха).

- Торакомиопластика при хронической эмпиеме плевры с бронхоплевральным свищом.

- Операции, направленные на коррекцию объема гемиторакса при формировании пострезекционной остаточной плевральной полости.

Легочная резекция в комбинации с адекватной до- и послеоперационной ХТ улучшает прогноз лечения, даже при сложных клинических случаях.

Резекцию легких следует рассматривать если:

- поражение достаточно ограничено, для того, чтобы провести хирургическое вмешательство;

- легочная ткань по линии резекции не поражена ТБ;

- риск хирургического вмешательства (с учетом состояния пациента и сопутствующей патологии) является приемлемым;

- функциональный легочный резерв пациента достаточен для того, чтобы перенести хирургическое вмешательство.

**Противопоказания для резекции легких при ТБ (являются относительными при возникновении экстренных и срочных показаний) включают:**

- обширное поражение обоих легких;

- недостаточная функция легких (объем форсированного выдоха в течение первой секунды менее 1,5 л при планировании лобэктомии и менее 2 л при пневмонэктомии);

- сердечно-легочная недостаточность III–IV степени (функциональная классификация Ассоциации Сердца, Нью-Йорк);

- индекс массы тела составляет менее 40% от нормальных показателей;

- тяжелые сопутствующие заболевания (острый и подострый период инфаркта миокарда, недавно перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, некомпенсированный диабет, обострение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность);

- активный ТБ бронхов по предполагаемой линии резекции либо проксимальнее нее.

Операция не должна рассматриваться как последнее средство для спасения пациента. Как правило, плановое хирургическое вмешательство при наличии показаний следует рассматривать не ранее, чем через 2-4 месяца адекватной (с учетом устойчивости/чувствительности выделяемых микобактерий) химиотерапии.

Продолжительность интенсивной фазы и лечения в целом определяется по тем же критериям, что и для всех пациентов с ЛУ-ТБ.

Учитывая высокую эпидемическую опасность пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству, необходимо строгое

**соблюдение мер инфекционного контроля на всех уровнях (административном, инженерно-техническом, индивидуальном) на всех этапах оказания медицинской помощи.**

\*The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB», 2014

#### 4.9.2 ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

Применение хирургических методов лечения у пациентов с туберкулезом, находящихся на паллиативном лечении, нецелесообразно ввиду отсутствия специфической противотуберкулезной терапии. Вопрос о хирургическом вмешательстве может быть решен только при возможности назначения эффективной противотуберкулезной терапии.

При развитии угрожающих жизни осложнений (напряженный пневмоторакс, плевральный выпот, легочное кровотечение) лечебная тактика должна быть направлена на улучшение качества жизни пациента и облегчение его страданий с применением консервативных и минимально-инвазивных методов лечения.

1. Напряженный пневмоторакс. При развитии данного осложнения показано выполнение дренирования плевральной полости с последующим уходом за дренажной системой.

2. Плевральный выпот. При наличии экссудативного плеврита с развитием дыхательной недостаточности показано выполнение плевральной пункции с эвакуацией плеврального выпота. При рецидивирующем характере плеврального выпота возможно выполнение дренирования плевральной полости либо выполнение повторных плевральных пункций с периодической эвакуацией плевральной жидкости.

3. Легочное кровотечение. В случае развития легочного кровотечения показана консервативная терапия. При неэффективности консервативных методов, включающих небулайзерные ингаляции адреналина, трансфузию свежезамороженной плазмы, управляемую артериальную гипотензию, приоритет следует отдавать малоинвазивным методам остановки кровотечения (эндоскопическая коагуляция источника кровотечения; эндоскопическое орошение бронхиального дерева в зоне кровотечения охлажденными растворами с добавлением сосудосуживающих препаратов; эндоскопическая блокада бронха, дренирующего зону источника кровотечения, с использованием губок либо балонных катетеров; эндоваскулярная эмболизация сосудов, являющихся источником кровотечения).

Проведение хирургических вмешательств резекционного типа с целью ликвидации источника кровотечения является нежелательным

ввиду наличия высокого риска развития послеоперационных осложнений на фоне отсутствия возможности проведения эффективной противотуберкулезной терапии.

#### 4.10 ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТБ

##### 4.10.1 КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Дополнительное использование кортикостероидов не вызывает увеличение смертности среди пациентов с ТБ, и может быть полезным в случаях острой респираторной недостаточности, милиарного ТБ, при поражении ЦНС и при перикардите. Как правило, преднизон применяется, начиная с 1 мг/кг с постепенным уменьшением дозы до 10 мг в неделю, при длительном курсе лечения.

Кортикостероиды могут также использоваться у пациентов с ТБ для купирования обострения сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Инъекционные кортикостероиды используются при экстренной необходимости.

Кортикостероиды могут ослабить иммунный ответ организма на МБТ и поэтому должны использоваться только при наличии четких показаний и при условии, что пациент принимает эффективное противотуберкулезное лечение.

##### 4.10.2 ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ, ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ

Диета при ТБ направлена на повышение защитных сил организма, стимуляцию репаративных процессов, нормализацию обменных процессов и восстановление нарушенных функций.

При ТБ назначается диета, которая характеризуется повышенной калорийностью с преимущественным увеличением содержания белков, особенно молочных, витаминов, минеральных веществ (кальций, железо и др.), умеренным увеличением жиров и углеводов. Кулинарная обработка и температура пищи - обычные.

Частым симптомом у пациентов с тяжелыми формами ТБ является анорексия – отсутствие аппетита. Важно определить, в течение какого времени у пациента наблюдается анорексия, каковы скорость и объемы потери массы тела. Для преодоления указанной симптоматики рекомендуется питание дробными порциями.

Результаты ежемесячного мониторинга массы тела пациентов служат индикатором ответа на противотуберкулезную терапию. У многих пациентов масса тела снижается в первые несколько недель после начала приема ПТЛС; в этом случае показано дополнительное питание, богатое белками и витаминами.

Врачам-фтизиатрам и валеологам необходимо проводить с

пациентами разъяснительную работу о здоровом образе жизни и правильном питании.

Все пациенты с РУ-ТБ, получающие циклосерин или теризидон, изониазид в высоких дозах, а так же линезолид, должны принимать витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) для профилактики нежелательных неврологических реакций (не менее 50 мг в сутки). Комплексы витаминов и минералов (цинк, железо, кальций и другие) должны назначаться за 3-4 часа до или после приема фторхинолонов, так как они могут помешать абсорбции данных ЛС.

#### 4.11 УКРОЧЕННЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ

Укороченный режим лечения МЛУ-ТБ представляет собой стандартизованный 9-12-ти месячный курс, длительность и состав ЛС которого соответствуют опубликованному и рекомендуемому ВОЗ стандартному режиму лечения, который был успешно апробирован в различных странах.

Пациентам с РУ-ТБ/МЛУ-ТБ, которые ранее не принимали ЛС второго ряда и у которых исключена устойчивость МБТ к фторхинолонам и инъекционным ПТЛС второго ряда, вместо традиционной схемы лечения можно назначить укороченный режим лечения. Стандартный укороченный режим лечения состоит из двух фаз.

**Интенсивная фаза** включает: гатифлоксацин (или моксифлоксацин), канамицин, протионамид, клофазимин, изониазид в высоких дозах, пиразинамид и этамбутол.

Длительность интенсивной фазы - **четыре месяца**. Если к четвертому месяцу интенсивной фазы лечения не произошла негативация по микроскопии мокроты, то интенсивная фаза продлевается до **шести месяцев**.

Последующая фаза продолжения длительностью **пять месяцев** включает: гатифлоксацин (или моксифлоксацин), клофазимин, этамбутол и пиразинамид.

Использование укороченного режима лечения возможно лишь при строгом соблюдении вышеуказанных критериев включения и состава рекомендуемых ЛС. В укороченном режиме лечения МЛУ-ТБ допускается замена гатифлоксацина моксифлоксацином и протионамида этионамидом. Другое изменение состава рекомендуемых ЛС и исключение одного или более ЛС категорически запрещены.

Назначение укороченного режима лечения **ВИЧ-инфицированным** проводится по тем же критериям, что и не ВИЧ-инфицированным.

Укороченный режим лечения возможно назначать как взрослым, так и детям.

Укороченную схему **не следует** назначать **беременным**, так как два компонента схемы – инъекционное ЛС и этионамид (протионамид) – противопоказаны при беременности.

Данные по использованию укороченной схемы лечения у **пациентов с ВТБ** отсутствуют, поэтому назначение укороченного режима лечения МЛУ-ТБ таким пациентам **не рекомендуется**.

Пациентов, получающих укороченный режим лечения МЛУ-ТБ, необходимо наблюдать, используя те же клинические и лабораторные исследования, которые рекомендуются для пациентов, принимающих ПТЛС второго ряда. Для обеспечения своевременного купирования нежелательных реакций необходимо применять принципы фармаконадзора.

#### 4.12 НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ УДАЧНОГО ЗАВЕРШЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ РУ-ТБ

Пациенты, завершившие лечение РУ-ТБ, даже в случае излечения должны находиться под наблюдением противотуберкулезного учреждения согласно Инструкции по группировке пациентов противотуберкулезных организаций, подлежащих диспансерному учету и динамическому наблюдению, так как у таких пациентов имеется риск рецидива туберкулеза и развития других респираторных заболеваний.

Посев мокроты рекомендуется на третий, шестой и двенадцатый месяц после излечения.

Также пациента следует предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае продолжительного кашля на протяжении более двух недель, лихорадки и потери веса.

Диспансерное наблюдение пациентов с туберкулезом осуществляется в соответствии с существующей нормативной базой.

*Справочно: Молекулярно-генетические диагностические тесты могут выдавать положительные результаты даже после излечения от активного заболевания, так как в связи с высокой чувствительностью они могут выявлять в слюне фрагменты МБТ. Вот почему следует с осторожностью интерпретировать положительные результаты Xpert MTB/RIF и других молекулярных методов после успешного завершения лечения.*

## 5. ТБ У ДЕТЕЙ

### 5.1 ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

**Новорожденный** - это младенец до 28 дней от рождения.

**Младенец** – это ребенок менее 1 года.

Определение **ребенок** относится к возрастной группе от 0 до 14 лет.

Определение **подросток** относится к возрастной группе от 15 до 17 лет.

Работа с индексными пациентами и контактными лицами в настоящее время осуществляется в соответствии с «Инструкцией по

организации работы в очагах туберкулезной инфекции и выявлению контактных лиц», утвержденной приказом МЗ РБ от 13.01.2014 г. №15.

**Индексный случай (индексный пациент)** – первично установленный новый случай или повторный случай ТБ у человека в конкретном месте его пребывания или других сопоставимых условиях, где существует риск заражения для других людей. Выявление контактов происходит вокруг индексного случая, хотя индексный случай не обязательно является источником заражения.

**Контакт (контактное лицо)** – любое лицо, которое имело контакт с индексным пациентом.

**Домашний контакт (или тесный бытовой контакт)** включает контактных лиц в домохозяйстве (очаге), которые:

проживают вместе с индексным пациентом, ведут общее хозяйство и круглосуточно дышат тем же воздухом, что и индексный пациент (в квартире, доме, общежитии, учреждении социального обеспечения, детском учреждении и т.д.);

и/или пользуются одним закрытым пространством для жилья в течение одной или нескольких ночей или в течение часто повторяющихся или длительных периодов в течение суток на протяжении 3 месяцев до выявления данного случая.

**Тесный не бытовой контакт** включает контактных лиц из внесемейного окружения, которые не являются членами домохозяйства, но которые пользовались общим замкнутым пространством с индексным пациентом, например, местом работы, обучения, воспитания, лечения (квартира, дом, общежитие, учреждение социального обеспечения, детское учреждение, лечебно-профилактическое учреждение) на протяжении длительных периодов в течение суток в течение 3 месяцев до наступления текущего эпизода лечения или выявления данного случая.

## 5.2 ДИАГНОЗ ТБ У ДЕТЕЙ

Успешная диагностика ТБ у детей зависит от тщательного и внимательного рассмотрения всех данных, включая анамнез, результаты клинического обследования и нижеперечисленных исследований:

- Тщательное изучение анамнеза (симптомы заболевания ТБ, контакты ребенка с ТБ пациентами);
- Физикальное обследование (с учетом возрастных данных);
- Результаты иммунологических проб;
- Лучевая диагностика;
- Бактериологическое обследование;
- Дополнительные методы диагностики при подозрении на внелегочный туберкулез (ВТБ);
- Обследование на ВИЧ.

Несмотря на то, что бактериологическое подтверждение ТБ у детей не всегда осуществимо, необходимо приложить максимум усилий, чтобы своевременно выявить РУ-ТБ всеми рекомендуемыми методами (Xpert MTB/RIF, LPA MBDRplus, посев).

Лечение детей ПТЛС (ex juvantibus) для подтверждения диагноза ТБ запрещено.

**Основными факторами риска заболевания ТБ у детей являются:**

- Бытовой контакт с пациентом, страдающим легочным туберкулезом (ЛТБ), особенно при положительном результате микроскопии мокроты или посева;
- Возраст ребенка < 5 лет;
- Наличие ВИЧ-инфекции;
- Социальные факторы.

### 5.2.1 ТЩАТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАМНЕЗА

**Контакты.** Вероятность инфицирования контактов от источника заражения с положительным результатом микроскопии мазка мокроты гораздо выше, чем от источника заражения с отрицательным результатом. Бытовой контакт часто является источником инфицирования среди детей до 5 лет. Риск заразиться ТБ от бытовых контактов особенно велик у младенцев и маленьких детей.

Контакт с источником заражения обычно недавний, так как у детей ТБ чаще развивается в течение 1 года после инфицирования.

Пристального внимания заслуживает соблюдение следующих принципов при проведении диагностики ТБ у детей:

- Дети любого возраста, имевшие близкие контакты с ТБ пациентами, должны обследоваться на ТБ;
- Дети любого возраста, инфицированные ВИЧ, должны обследоваться на ТБ;
- Когда ТБ диагностируется у ребенка, необходимо приложить все усилия для того, чтобы выявить источник заражения (если он еще не выявлен) и все другие невыявленные случаи ТБ среди бытовых контактов;

**Симптомы.** В большинстве случаев у детей с клиническим проявлением заболевания наблюдаются хронические симптомы, т.е. на протяжении более 2 недель без стойкого улучшения после проведения лечения других потенциальных заболеваний/состояний (например, антибактериальная терапия при пневмонии, плеврите).

**К наиболее распространенным относятся:**

- Кашель;
- Лихорадка;
- Плохой аппетит/анорексия;
- Снижение массы тела или замедление роста;



- Слабость, потливость, сниженная активность.

При сборе анамнеза, оценке замедления роста ребенка и снижения массы тела следует руководствоваться графиком возрастной нормы и соотношения массы тела и роста.

Другие или дополнительные симптомы проявляются при различных формах ВТБ и зависят от локализации процесса (например, увеличенные лимфатические узлы, судороги и др.).

### 5.2.2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Клинические проявления при ТБ носят общий характер и должны явиться отправным пунктом обследования ребенка на ТБ.

К числу наиболее часто встречающихся при физикальном обследовании признаков относятся:

**Признаки, которые могут свидетельствовать о высокой вероятности ВТБ:**

- Кифоз (особенно, недавно образовавшийся, может быть результатом туберкулезной деструкции позвонков);

- Безболезненные образования в области шеи могут быть результатом поражения лимфатических узлов.

**Признаки, требующие специального расследования, чтобы исключить ВТБ:**

- Менингит, не поддающийся лечению антибактериальными и противовирусными лекарственными средствами, с подострой начальной фазой, с характерными изменениями в ликворе;

- Наличие жидкости в плевральной полости;

- Наличие жидкости в перикарде;

- Увеличение различных групп периферических лимфатических узлов;

- Длительный субфебрилитет неясной этиологии;

- Припухлость и/или болезненность суставов, наличие деструктивных изменений костной системы по данным рентгенограммы.

### 5.2.3 ТУБЕРКУЛИНОВАЯ КОЖНАЯ ПРОБА

Положительный результат туберкулиновой кожной пробы (ТКП) указывает на наличие у пациента латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ), но не обязательно свидетельствует об активном ТБ. ТКП можно применять в качестве дополнительного теста для диагностики ТБ у детей с симптомами этого заболевания. Существует несколько видов ТКП, однако на практике рекомендуется применять **пробу Манту**.

Мероприятия по иммунопрофилактике и химиопрофилактике детям в РБ в настоящее время проводятся в соответствии с действующей «Инструкцией о порядке проведения иммунодиагностики и

химиопрофилактики туберкулеза среди детского населения», утвержденной приказом МЗ РБ от 02.10.2015 г. №977.

В соответствии с приказом результат ТКП считается положительным в случае наличия папулы (кожного уплотнения) диаметром **5 мм и более**.

*Справочно: в настоящее время ВОЗ использует следующие дефиниции:*

*Результат ТКП считается положительным в следующих случаях:*

- у детей с иммуносупрессией (дети с ВИЧ-инфекцией, дети с признаками истощения), если диаметр кожного уплотнения (индурация) **>5 мм**;

- у всех других детей (вне зависимости от того, были они вакцинированы БЦЖ или нет), если диаметр индурации **>10 мм**.

#### 5.2.4 БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА

В качестве первоначального диагностического теста у всех детей с предполагаемым **ЛТБ** необходимо использовать преимущественно **Xpert MTB/RIF**, а не микроскопию и посев.

С помощью Xpert MTB/RIF можно исследовать как обработанную, так и не обработанную мокроту, а также промывные воды желудка.

Чувствительность Xpert MTB/RIF плевральной жидкости невысока. Каждый положительный результат теста Xpert MTB/RIF плевральной жидкости должен расцениваться как ТБ плеврит, отрицательный результат Xpert MTB/RIF не исключает туберкулезную этиологию плеврита и требует дальнейшей дифференциальной диагностики.

У детей с подозрением на **ВТБ** рекомендуется использовать **Xpert MTB/RIF** наряду с традиционными методами бактериологического и морфологического исследования нереспираторных образцов (ликвор, лимфатические узлы и др.).

Xpert MTB/RIF **не следует** использовать для исследования кала, мочи и крови вследствие недостатка информации о достоверности этого метода на данных образцах.

Дети с подозрением на ЛТБ и ВТБ, но с отрицательным результатом Xpert MTB/RIF, должны быть обследованы далее.

Анализ секрета гамма-интерферона не должен заменять ТКП в диагностике ЛТБИ у детей.

Тестирование на ВИЧ-инфекцию следует проводить всем пациентам с подозрением или диагностированным ТБ, в том числе детям.

#### 5.2.5 ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВОДИМЫЕ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ЛТБ И ВТБ

##### **При подозрении на ЛТБ**

В диагностике ЛТБ у детей большое значение имеет рентгенография грудной клетки, которая в большинстве случаев выявляет изменения, указывающие на активный ТБ. Чаще всего наблюдается затенение легочной ткани и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. У

подростков с ЛТБ рентгенологическая картина поражения легких схожа с таковой у взрослых.

Таблица 11 - Диагностика внелегочных форм туберкулеза у детей

Локализация	Методы диагностики
ТБ внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ)	Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) с биопсией ВГЛУ с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием
Периферические лимфатические узлы	Пункционная или эксцизионная биопсия лимфатических узлов с морфологическим и бактериологическим исследованием
ТБ менингит	Рентгенография грудной клетки (КТ ОГК по показаниям), спинномозговая пункция с последующим клиническим, биохимическим и бактериологическим исследованием ликвора, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга
Плевральный выпот	Рентгенография грудной клетки, плевральная пункция с последующим клиническим, биохимическим (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аденозиндезаминаза (АДА), концентрация протеинов и глюкозы) и бактериологическим исследованием
Абдоминальный ТБ	Ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ органов брюшной полости, лапароскопия с биопсией мезентериальных лимфоузлов с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием
ТБ костей и суставов	Рентгенография, КТ, МРТ, при необходимости - пункция полости сустава с биопсией синовиальных оболочек, биопсия костной ткани

### 5.3 ЛЕЧЕНИЕ ТБ У ДЕТЕЙ

#### 5.3.1 ЛЕЧЕНИЕ ЛЧ-ТБ У ДЕТЕЙ

Принципы лечения ТБ у детей те же, что и у взрослых.

Рекомендации по дозировке ПТЛС у детей указаны в *Приложении 3*.

Существуют педиатрические ЛС, разработанные в соответствии с новыми рекомендациями по дозированию ПТЛС для детей (рифампицин 75 мг+ изониазид 50 мг и рифампицин 75 мг+ изониазид 50 мг+ пиразинамид 150 мг).

Детям до 5 лет рекомендуется назначать ПТЛС в максимальной дозе допустимого интервала.

Дозировка ПТЛС для детей, достигших 25 кг, назначается в соответствии с дозировками, рекомендуемыми взрослым.

Детям с ЛЧ-ТБ рекомендуется лечение комбинацией из четырех ПТЛС (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид) в течение двух месяцев и последующим назначением двух ПТЛС (изониазид и рифампицин) в течение четырех месяцев.

При подозрении или подтвержденном костно-суставном ТБ интенсивная фаза состоит из изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида в течение не менее двух месяцев и с последующим

назначением изониазида и рифампицина в течение десяти месяцев (общая длительность лечения составляет 12 месяцев).

Мониторинг эффективности и переносимости ПТЛС первого ряда должен проводиться регулярно, обязательно в **конце интенсивной фазы** и далее **каждые 2 месяца** до окончания лечения.

**Неудачу лечения** следует заподозрить, если обследование в конце второго месяца лечения выявило:

- Отсутствие положительной клинической динамики либо ухудшение состояния;
- Продолжающуюся потерю веса;
- Положительный результат микроскопии мазка мокроты.

### 5.3.2 ЛЕЧЕНИЕ РУ-ТБ У ДЕТЕЙ

Дети с рифампицин-устойчивым туберкулезом обычно инфицированы лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ от **индексного** случая РУ-ТБ.

Следует тщательно производить оценку риска и ожидаемого благоприятного эффекта от приема каждого ЛС при составлении схемы лечения. Дети обычно **хорошо** переносят ПТЛС второго ряда.

Большое значение имеет **информирование членов семьи** о предстоящем лечении и совместное обсуждение соответствующей длительности и рисков. РУ-ТБ опасен для жизни, и нет таких ПТЛС, которые были бы абсолютно противопоказаны детям (несмотря на то, что нет данных о безопасности применения новых ПТЛС у детей, можно рассмотреть возможность их включения в схему, если иначе невозможно составить эффективную схему).

ПТЛС должны дозироваться соответственно массе тела, поэтому особенно важно ежемесячное наблюдение за массой тела детей и корректировка доз по мере прибавления веса ребенка.

Все ЛС, включая фторхинолоны, следует назначать в соответствии с **верхним** уровнем диапазона рекомендуемой дозы, **за исключением** этамбутола.

**Этамбутол** должен дозироваться по схеме 15-20 мг/кг, а не 25 мг/кг, как иногда применяется для лечения взрослых с РУ-ТБ, поскольку у детей сложнее своевременно выявить ретробульбарный неврит.

У детей с изначально отрицательным результатом посева трудно установить неудачный исход лечения. Отсутствие рентгенологической динамики не обязательно свидетельствует о неэффективном лечении. Часто у детей первый (или единственный) признак неудачи лечения - потеря веса или отсутствие прибавки в весе, несмотря на адекватное питание.

**Общие принципы дозировки ЛС при лечении РУ-ТБ у детей:**

- ПТЛС следует назначать с учетом веса тела и своевременно корректировать в течение лечения;
- У детей с весом менее 15 кг предпочтительно использовать жидкие формы ЛС;
- Большинство ПТЛС второго ряда не имеют жидких форм и педиатрических дозировок, поэтому для дозирования ПТЛС необходимо делить таблетки;
- Нет рекомендаций по дозировке ПТЛС для детей менее 5 кг. В таких случаях назначаемая дозировка должна быть наиболее приближенной к середине предлагаемого интервала мг/кг.

Дети, их родители, другие члены семьи и опекуны должны быть подробно информированы о РУ-ТБ как заболевании и о необходимости завершения полного курса лечения. Поддержка ребенка со стороны родителей и других членов семьи абсолютно необходима для успешного завершения лечения.

## 6. ЛЕЧЕНИЕ ТБ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ

### 6.1 БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность не является противопоказанием для лечения активного ТБ, который представляет серьезную угрозу жизни матери и плода. Однако всем женщинам, получающим ХТ по поводу ТБ, особенно РУ-ТБ, настоятельно рекомендовано планирование беременности. Одним из оснований для этого является потенциальная опасность для матери и плода из-за частого развития тяжелых нежелательных реакций, в первую очередь, на ПТЛС второго ряда.

Лечение ТБ у беременных пациенток следует начинать сразу же после диагностики заболевания. Наиболее безопасной для плода является схема лечения, состоящая из **изониазида, рифампицина и этамбутола** ежедневно в течение 2 месяцев интенсивной фазы и **изониазида и рифампицина** ежедневно или два раза в неделю в течение 7 месяцев (в целом 9 месяцев лечения).

Не следует использовать **стрептомицин**, так как он оказывает токсический эффект на плод. Также не рекомендуется использование **пиразинамида**, в связи с тем, что его влияние на плод плохо изучено. Все беременные пациентки, принимающие изониазид, должны также получать **пиридоксин**.

Ниже представлены некоторые общие рекомендации по лечению РУ-ТБ у беременных:

- У большинства беременных следует начинать лечение РУ-ТБ сразу же после установления соответствующего диагноза. Однако, поскольку применение ЛС в первом триместре может привести к тератогенному эффекту, лечение РУ-ТБ возможно отложить до второго

триместра при условии компенсированного состояния пациентки. Решение об отсрочке лечения должно быть согласовано между пациенткой и врачом после тщательной оценки риска терапии и ожидаемого благоприятного эффекта;

- При лечении РУ-ТБ следует использовать четыре-пять пероральных эффективных ПТЛС с пиперазидом. После родоразрешения схему следует дополнить инъекционным ЛС;

- Следует избегать применения инъекционных ЛС. В большинстве случаев в режимах лечения беременных не применяются аминогликозиды из-за выраженного токсического эффекта на органы слуха плода. Капреомицин также может стать причиной ототоксичности, но если нет другого выбора, то его следует применять три раза в неделю;

- Не рекомендуется применение этионамида, так как он усиливает тошноту и рвоту у беременных. Кроме того, в исследованиях, проведенных на животных, отмечался тератогенный эффект;

- Вопрос о прерывании беременности рассматривается, если имеется угроза жизни матери. Данное решение принимается совместно с беременной, с учетом ее клинического состояния, распространенности и тяжести ТБ, эффективности проводимого лечения и тщательного анализа оценки возможного риска и пользы от терапии.

## 6.2 ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Кормящая грудью женщина с ТБ должна получить полный курс противотуберкулезного лечения. Своевременное и правильное применение ХТ является наилучшим методом предотвращения передачи МБТ ребенку.

У кормящих матерей, получающих лечение, большинство ПТЛС обнаруживается в грудном молоке в минимальной концентрации, которая не оказывает токсического и терапевтического эффекта на младенцев. При необходимости, программа должна обеспечить наличие молочных смесей в качестве альтернативы грудному вскармливанию.

Не требуется полное разобщение матери и ребенка при условии, что мать получает эффективное лечение, привержена к нему и соблюдает правила инфекционного контроля.

При положительном результате микроскопии мокроты у кормящей матери, уход за ребенком должен осуществляться членами семьи и (или) медицинскими работниками до конверсии микроскопии мазка.

## 6.3 КОНТРАЦЕПЦИЯ

Всем пациенткам с ТБ репродуктивного возраста настоятельно рекомендуется использовать средства контрацепции для профилактики последствий воздействия заболевания и ПТЛС на мать и плод.

В отношении подбора контрацепции у пациенток с ТБ необходимо руководствоваться противопоказаниями к методам контрацепции, тщательным анализом анамнеза заболевания и индивидуальными особенностями женщины.

ТБ, согласно критериям приемлемости, рекомендуемых ВОЗ, не является противопоказанием к какому-либо методу контрацепции.

У пациенток с моно- и полирезистентным ТБ использование рифампицина снижает эффективность эстроген-гестагенных контрацептивов для защиты от нежелательной беременности. Поэтому женщины, пользующиеся комбинированными оральными контрацептивами и проводящие лечение ТБ с помощью схем, включающих рифампицин, должны проконсультироваться с врачом по вопросу альтернативного метода контрацепции. Однако если пациентка выбирает гормональную контрацепцию, то необходим дополнительный метод контрацепции во время приема рифампицина и спустя две недели после прекращения лечения. Если женщина во время лечения настаивает на приеме только комбинированных оральных контрацептивов, то рекомендуется использовать монофазные контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола не менее 30 мкг в двойной дозировке или рекомендовать непрерывный режим приема пероральных контрацептивов, без интервала отмены гормонов.

Противопоказаний к использованию пероральных контрацептивов одновременно с режимами лечения, не содержащими рифампицин, нет. Некоторые пероральные контрацептивы и ПТЛС могут вызывать рвоту, что необходимо учитывать и разделять прием ЛС, так как это может снижать терапевтическую дозу.

В случае, если это неэффективно, в начале лечения необходимо использовать барьерные методы контрацепции (презерватив) до тех пор, пока не снизится количество нежелательных реакций на ПТЛС, после чего можно повторно назначить пациентке пероральные контрацептивы.

Во время проведения интенсивной фазы лечения рекомендуется отдавать предпочтение внутриматочной контрацепции, барьерным и химическим методам контрацепции, из гормональных контрацептивов перспективно применение гормональной трансдермальной контрацептивной системы и интравагинального кольца.

Использование барьерных методов контрацепции (презервативов) является хорошей альтернативой пероральным контрацептивам, но уступает по эффективности.

#### 6.4 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Пациенты с сахарным диабетом и ТБ входят в группу риска неблагоприятного исхода лечения. Кроме того, наличие диабета может

усилить нежелательные явления ПТЛС, особенно часто наблюдаются нарушение функции почек и периферическая нейропатия.

Уровень глюкозы в крови должен контролироваться на протяжении всего курса противотуберкулезного лечения – ежедневно до стабильной нормализации значений данного показателя, затем при инсулинотерапии – 4 раза в неделю, при пероральном приеме сахароснижающих ЛС – 2 раза в неделю. Пероральные гипогликемические ЛС не противопоказаны во время лечения ТБ, повышение их дозировки требуется не всегда. Однако при применении этионамида или протионамида и некоторых других ПТЛС следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови для адекватного подбора дозировки инсулина.

Следует чаще проверять уровни креатинина и калия, еженедельно в течение первого месяца, а затем как минимум ежемесячно во время приема аминогликозидов. Также следует проводить мониторинг массы тела пациента.

## 6.5 ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Пациентам с почечной недостаточностью необходимо тщательно рассчитывать дозировку ПТЛС (смотрите таблицу 12), которая корректируется в соответствии с показателем клиренса креатинина, отражающим уровень клубочковой фильтрации.

### Расчет клиренса креатинина

Нормальные показатели клиренса креатинина у мужчин – от 97 до 137 мл/мин, а у женщин – от 88 до 128 мл/мин.

Расчет клиренса креатинина проводится согласно формуле:

$$\frac{\text{Вес (кг)} \times (140 - \text{возраст}) \times (\text{константа})}{\text{Креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л)}}$$

Креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л)

Константа для мужчин=1.23, а для женщин=1.04

Таблица 12 - Корректировка ПТЛС при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендуемая доза и частота для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин или пациентов, получающих гемодиализ
Изониазид	Коррекция не требуется
Рифампицин	Коррекция не требуется
Пиразинамид	25-35 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Этамбутол	15-25 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Офлоксацин	600-800 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750-1000 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	Коррекция не требуется
Циклосерин	250 мг раз в день, или 500 мг/доза 3 раза в неделю <sup>a</sup>
Теризидон	Нет рекомендаций
Этионамид	Коррекция не требуется
Стрептомицин	12-15 мг/кг/доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>
Капреомицин	12-15 мг/кг/доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>
Канамицин	12-15 мг/кг/доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>



Амикацин	12-15 мг/кг/ доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>
ПАСК	4 г/доза, дважды в день максимальная доза <sup>c</sup>
Клофазимин	Коррекция не требуется
Амоксициллин/Клавуланат	При клиренсе креатинина 10–30 мл/мин доза амоксициллина 1000 мг два раза в день, при клиренсе креатинина <10 мл/мин доза амоксициллина 1000 мг один раз в день
Линезолид	Коррекция не требуется
Бедаквилин	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени корректировка не требуется (для тяжелой степени почечной недостаточности дозировка не определена, необходимо использование с осторожностью)
Деламавид	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени корректировка не требуется (для тяжелой степени с почечной недостаточности дозировка не определена, необходимо использование с осторожностью)
Имипенем/циластатин	Для клиренса креатинина 20–40 мл/мин доза 500 мг каждые 8 часов; для клиренса креатинина <20 мл/мин доза 500 мг каждые 12 часов
Меропенем	Для клиренса креатинина 20–40 мл/мин доза 750 мг каждые 12 часов; для клиренса креатинина <20 мл/мин доза 500 мг каждые 12 часов
Изониазид в высокой дозе	500 мг в сутки

<sup>a</sup> Следует внимательно следить за проявлениями нефротоксичности (по возможности, измеряйте концентрацию препарата в сыворотке и корректируйте соответственно).

<sup>b</sup> Следует с осторожностью подходить к применению инъекционных веществ у пациентов с нарушениями почечной функции ввиду повышенного риска и ототоксичности и нефротоксичности.

<sup>c</sup> ПАСК с содержанием соли натрия может привести к избыточной натриевой нагрузке, его следует избегать у пациентов с почечной недостаточностью. Предпочтение следует отдавать ПАСК, который не включает соли натрия.

## 6.6 НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТИТ

Гепатит характеризуется тошнотой, рвотой, желтухой, желтизной склер, изменением цвета мочи на более интенсивный, обесцвеченным стулом и пониженным аппетитом.

Все ПТЛС первого ряда - **изониазид, рифампицин и пиразинамид** обладают гепатотоксичностью. Рифампицин редко вызывает гепатоцеллюлярные повреждения, чаще - холестатическую желтуху. Наиболее гепатотоксичным ПТЛС является пиразинамид.

ПТЛС второго ряда обладают меньшим гепатотоксичным эффектом по сравнению с ПТЛС первого ряда. Из ПТЛС второго ряда таким эффектом могут обладать **этионамид, протионамид и ПАСК**.

Пациенты с заболеваниями печени в анамнезе могут получать ПТЛС по обычным схемам при условии отсутствия клинических признаков хронического заболевания печени, активного гепатита, недавно перенесенного острого гепатита или избыточного употребления алкоголя. Тем не менее, вероятность возникновения гепатотоксических реакций у таких пациентов довольно высока.

При повышенных показателях АЛТ, АСТ (если показатели АЛТ и АСТ в 3 и более раза превышают верхнюю границу нормы и наличии

**печеночных симптомов, или если показатели АЛТ и АСТ в 5 и более раз превышают верхнюю границу нормы при отсутствии печеночных симптомов)** не следует назначать пиразинамид. Все другие ПТЛС можно использовать под контролем уровня ферментов печени. Если, несмотря на проводимую дезинтоксикационную терапию и устранение других возможных причин, уровень ферментов печени остается высоким и/или продолжает повышаться на фоне ухудшения клинического состояния пациента, лечение следует приостановить.

При существенном ухудшении состояния и отсутствии эффекта после отмены ПТЛС, вероятно вызвавшего гепатотоксичную реакцию, возможна приостановка лечения до восстановления нормальных значений ферментов печени. После чего возобновление полной схемы лечения желательно произвести в течении недели, последовательно начиная с ЛС, которые менее гепатотоксичны. При наличии показаний и возможностей, следует проводить этиотропную терапию вирусных гепатитов одновременно с лечением РУ-ТБ.

## **6.7 СУДОРОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА**

Некоторые пациенты, нуждающиеся в лечении ТБ, в прошлом или в настоящее время страдают различными заболеваниями, сопровождающимися судорогами. Необходимо удостовериться, что такие пациенты находятся под наблюдением соответствующего специалиста, и уточнить, какие противосудорожные ЛС назначены. В противном случае, следует организовать консультацию специалиста для уточнения причины судорог и/или проведения коррекции терапии.

У пациентов с судорогами, которые плохо поддаются лечению, следует избегать применения **циclosерина**. Тем не менее, если циклосерин является одним из эффективных компонентов схемы лечения и альтернатива замены другим ЛС отсутствует, его следует назначать при соответствующей корректировке дозы противосудорожного ЛС.

Для профилактики нежелательных неврологических явлений, вызванных циклосерином и изониазидом, пациентам следует профилактически назначать пероральный **пиридоксин (витамин В6)**. Профилактическая доза для пациентов, принимающих изониазид, от 10 до 25 мг/день, а для пациентов, принимающих циклосерин, - 50 мг на каждые 250 мг циклосерина ежедневно. Оптимальная профилактическая доза для детей не определена, однако некоторые эксперты рекомендуют дозу в 1–2 мг/кг/сутки.

Судороги, впервые возникшие в период противотуберкулезного лечения, по всей вероятности, являются результатом нежелательной реакции на одно из ПТЛС.

## 6.8 ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Рекомендуется, чтобы оценку состояния пациента с психическими расстройствами и (или) симптомами до начала лечения ТБ и в процессе лечения выполнял врач-специалист, оказывающий психиатрическую помощь. Первоначальная оценка документально фиксирует психический статус и устанавливает исходный уровень для сравнения на случай возникновения новых психиатрических симптомов в течение лечения. У пациентов с РУ-ТБ наблюдается высокая частота распространенности тревожных и депрессивных состояний, которые зачастую связаны с длительным лечением туберкулеза и социально-экономическими факторами стресса, связанными с заболеванием.

Для ведения пациента, страдающего психическим расстройством, может понадобиться индивидуальное консультирование и/или групповая терапия.

Применение **циклосерина** не является абсолютно противопоказанным для пациентов психиатрического профиля. Нежелательные реакции, связанные с приемом циклосерина, у них могут быть более распространенными, но благоприятный эффект от применения ПТЛС может превзойти потенциальный риск. Рекомендуется вести наблюдение за изменением психического статуса у пациентов психиатрического профиля при применении циклосерина.

Все медицинские работники, вовлеченные в лечение ТБ, должны тесно сотрудничать со специалистами, оказывающими психиатрическую помощь, особенно в случае острых психотических состояний: (делирий, помрачение сознания, анейроид, депрессия с суицидальными намерениями и др.).

## 6.9 ЗАВИСИМОСТЬ ОТ АЛКОГОЛЯ И/ИЛИ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и/или психоактивных веществ, злоупотребляющих алкоголем, принимающих психоактивные вещества, следует проконсультировать у врача психиатра-нарколога. Необходимо поощрять полное воздержание пациентов от употребления алкоголя и/или психоактивных веществ, хотя потребление (злоупотребление) указанных веществ не является противопоказанием к назначению противотуберкулезного лечения. Если лечение ТБ неоднократно прерывается по причине прогрессивного течения синдрома зависимости от алкоголя и/или психоактивных веществ, следует приостановить противотуберкулезную терапию и предпринять меры по формированию и обеспечению приверженности пациента. Медицинским работникам необходимо наладить с пациентом доверительные отношения, что зачастую позволяет полностью завершить курс лечения ТБ даже

пациентам, страдающим синдромом зависимости от алкоголя и/или психоактивных веществ.

У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и/или психоактивных веществ чаще наблюдаются нежелательные реакции, связанные с приемом циклосерина (судорожный синдром и др.). Тем не менее, если циклосерин считается необходимым ЛС для данной схемы лечения, его следует применять при условии ежедневного наблюдения за состоянием здоровья пациента.

## 7. ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Сопутствующая ВИЧ-инфекция представляет собой существенную проблему для профилактики, диагностики и лечения ТБ.

**Распространенность ВИЧ:** условия с высокой распространенностью ВИЧ определяются как условия, в которых распространенность ВИЧ  $\geq 1\%$  среди беременных женщин или  $\geq 5\%$  среди пациентов с ТБ.

Статистические данные свидетельствуют о высоком уровне смертности в мире среди ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ. Ранняя диагностика ТБ и ВИЧ, незамедлительное лечение по соответствующим схемам, должная поддержка пациента и надежные меры инфекционного контроля – все это необходимые компоненты в ведении ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц. Мероприятия, направленные на организацию противотуберкулезной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией, проводятся в соответствии с действующими нормативными документами по ВИЧ-инфекции и ТБ-ВИЧ.

### 7.1 МЕРОПРИЯТИЯ ПО СОТРУДНИЧЕСТВУ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ТБ И ВИЧ

- **Осуществлять тестирование на ВИЧ и консультирование по инициативе медработника всех пациентов с подозрением на ТБ.** Тестирование на ВИЧ, инициированное медработником, должно быть сделано в то же время, что и взятие образца мокроты для анализа.
- **Включить тестирование на ВИЧ в исследование пациента с ЛУ.** Включение тестирования на ВИЧ в исследование пациента с ЛУ позволяет расширить покрытие тестированием, а также улучшает знания работников программы о распространенности ко-инфекции ТБ/ВИЧ.
- **Рассмотреть возможность эмпирической терапии ТБ/ВИЧ ПТЛС второго ряда.** Пациентам с высоким риском РУ-ТБ следует рассматривать возможность назначения эмпирического лечения РУ-ТБ, не дожидаясь лабораторного подтверждения.
- **АРТ у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ.** АРТ следует начинать как можно скорее всем пациентам с сочетанной

инфекцией ВИЧ и ТБ, вне зависимости от уровня клеток CD4. Сначала назначается противотуберкулезная терапия, а далее, когда ПТЛС хорошо переносятся, в течение первых 8 недель после начала противотуберкулезного лечения назначается АРТ.

- **Проводить профилактическую терапию ко-тримоксазолом (ПТК) пациентам с активным ТБ и ВИЧ.** Рекомендуемая профилактическая доза ко-тримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазол) для взрослых составляет 160 мг/800 мг внутрь 1 раз в сутки.

- **Подключить всех партнеров к деятельности по борьбе с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.** Для более эффективной работы ключевые партнеры, такие, как программа по борьбе с ВИЧ-инфекцией и гражданское общество, могут быть вовлечены в планирование и мониторинг мероприятий, направленных на борьбу с ко-инфекцией ТБ и ВИЧ.

## 7.2 ЛЕЧЕНИЕ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТБ

Лечение ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией сходно с лечением пациентов без ВИЧ-инфекции.

**Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ТБ вне зависимости от количества CD4 клеток рекомендуется как можно раньше после начала противотуберкулезного лечения (в течение первых 8 недель) начинать АРТ, что значительно снижает риск смерти.**

*Справочно: ВОЗ рекомендует, чтобы схема АРТ ЛС первого ряда состояла из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) плюс один не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ). Предпочтительным НИОТ является зидовудин (AZT) или тенофовир дисопрроксил фумарат (TDF), комбинированный либо с ламивудином (ЗТС) или эмтрицитабинном (FTC). В качестве ННИОТ ВОЗ рекомендует либо эфавиренц (EFV) либо неvirатин (NVP). В связи с токсическим эффектом на плод, эфавиренц не следует назначать в течение первого триместра беременности. При непереносимости EFV можно использовать AZT+ЗТС+NVP или TDF+ЗТС или FTC+NVP, либо тройную терапию НИОТ (AZT+ЗТС+ABC или AZT+ЗТС+TDF). Если пациент с ЛЧ-ТБ нуждается в режиме АРТ содержащем ингибитор протеазы (ИП), то в схеме лечения ТБ рифампицин следует заменить на рифабутин.*

*Часто используемая у пациентов с РУ-ТБ схема АРТ ЛС первого ряда состоит из AZT+ЗТС+EFV. Из-за схожей нефротоксичности TDF не применяется вместе с инъекционными ПТЛС. AZT и D4T часто вызывают нежелательные реакции, такие как анемия и периферическая невропатия, в результате которых затрудняется их использование у пациентов с РУ-ТБ. Если используется TDF, то необходим дополнительный мониторинг почечной функции и уровня электролитов крови.*

Назначение АРТ в РБ осуществляется инфекционной службой в соответствии с действующими нормативными документами.

### 7.3 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ И ТБ

Существует несколько известных взаимодействий между ЛС, используемыми для лечения ВИЧ и ТБ, указанных ниже.

**Производные рифампицина.** Рифампицины являются индукторами цитохрома Р-450. В частности, рифампицин приводит к снижению концентрации ИП и ННИОТ.

**Бедаквилин.** Препарат метаболизируется цитохромом СYP3A4 и имеет множество взаимодействий с ИП и ННИОТ.

**Деламанид.** Цитохром СYP3A4 участвует в метаболизме деламанида. Многие ЛС могут либо индуцировать, либо ингибировать систему цитохрома СYP3A4, в результате чего возникают взаимодействия ЛС.

**Хинолоны и диданозин.** Буферный диданозин содержит антацид на основе алюминия/магния и при применении совместно с фторхинолонами может привести к снижению концентрации фторхинолона в крови; в случае необходимости его следует назначать за шесть часов до или через два часа после применения фторхинолона. Формула диданозина в кишечнорастворимой оболочке может использоваться одновременно с фторхинолоном без этой меры предосторожности.

Многие из ЛС, используемых для лечения ТБ и ВИЧ, имеют совпадающие, а иногда и аддитивные, профили токсичности. *Нежелательные реакции, характерные как для АРТ ЛС, так и для ПТЛС, перечисляются в Приложении 7.*

## 8. ФАРМАКОНАДЗОР

По определению ВОЗ «фармаконадзор - это наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением неблагоприятных реакций или каких-либо других проблем, связанных с ЛС». Многие ПТЛС первого и второго ряда характеризуются высокой частотой развития нежелательных реакций, новые противотуберкулезные лекарственные средства имеют ограниченные данные по профилю безопасности и эффективности. На основании этого с целью обеспечения безопасности пациентов, принимающих как традиционные, так и новые ПТЛС, ВОЗ рекомендует усилить фармаконадзор, который способствует своевременному выявлению нежелательных реакций ЛС. *Детальная информация о системе фармаконадзора, функционирующей в Республике Беларусь, представлена в документе «Надлежащая практика фармаконадзора» от 2015 г.*

## 8.1 ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОНАДЗОРЕ

**Нежелательное явление.** Любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось ЛС, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

**Нежелательная лекарственная реакция.** Непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛС в рекомендуемых дозах и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛС.

**Фактор риска.** Характеристика, связанная с повышением вероятности наступления нежелательного явления. При наличии фактора риска вероятность развития нежелательной реакции у пациента увеличивается.

**Серьезная нежелательная реакция.** Нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

**Сигнал.** Информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциально причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием ЛС и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Как правило, для генерирования сигнала требуется более одного единичного сообщения в зависимости от серьезности нежелательного явления и качества информации.

ВОЗ описывает три подхода к фармаконадзору за ПТЛС: спонтанный, целевой и активный.

**Спонтанное репортирование** означает добровольную передачу данных о выявленной нежелательной реакции медицинским работником или пациентом в уполномоченный орган или держателю регистрационного удостоверения / производителю лекарственного средства. Представление сообщений целиком зависит от инициативы и мотивации лиц, которые могут направлять сообщения. Это наиболее распространенная форма рутинного фармаконадзора во всем мире.

**Целевое репортирование** является вариантом системы представления спонтанных сообщений. Они нацелены на выявление определенных НЛР среди четко определенной группы пациентов, получающих лечение, и медицинские работники, отвечающие за пациентов, должны понимать, что они обязаны сообщать о конкретных

проблемах, касающихся безопасности. Такой подход имеет те же цели и системы передачи информации, что и в системе представления спонтанных сообщений.

**Активный надзор** за безопасностью означает принятие активных мер для выявления нежелательных клинических явлений. Это обеспечивается за счет активного наблюдения до, во время и некоторое время после лечения. Нежелательные клинические явления выявляются путем опроса пациентов, клинического наблюдения, лабораторных и инструментальных исследований, выполняемых регулярно через обоснованные определенные интервалы времени.

Спонтанное репортирование является формой «рутинного» наблюдения. Его эффективность в большой степени зависит от того, сообщит ли пациент о НЛР, учитывая то, что степень проявления симптомов для того, чтобы обратиться по их поводу к медицинскому персоналу, различна у каждого пациента; распознает ли медицинский работник НЛР или степень ее клинической значимости; насколько он мотивирован для того, чтобы сообщить о НЛР. Одним из основных недостатков спонтанного репортирования является то, что оно не позволяет оценить распространенность НЛР. В отличие от этого, активный фармаконадзор определяется как часть протокола мониторинга за состоянием пациента и включает в себя совокупность параметров оценки состояния пациента и в большинстве случаев лабораторные/клинические исследования в определенные временные интервалы до, во время и после лечения. Данные активного фармаконадзора позволяют определить точное количество наблюдаемых пациентов и частоту развития НЛР для каждого применяемого ЛС. Когортный мониторинг клинических явлений (КМЯ) является формой активного фармаконадзора и по методологии он схож с эпидемиологическим исследованием когорты с известными первоначальными показателями, и периодической последующей оценкой определенных параметров состояния пациента. КМЯ является одним из стандартных методов активного фармаконадзора и мониторинга НЛР у пациентов, получающих то или иное ЛС или комбинированное лечение.

При выполнении когортного мониторинга определенная когорта (группа) пациентов проспективно наблюдается, и все НЛР, возникающие во время лечения и в определенный период после его завершения, регистрируются. Кроме роли в управлении рисками, КМЯ может предоставить полезную информацию о путях использования и адаптации нового ЛС в клинической практике. В связи с важностью систематического и сравнительного наблюдения за максимальным количеством пациентов, принимающих новые ЛС на раннем пострегистрационном этапе в различных странах, рекомендуемой



методикой фармаконадзора является именно КМЯ. Важно, чтобы КМЯ был частью существующей системы репортирования в рамках программы по управлению ТБ, в особенности мониторинга пациентов в ежегодных когортах.

## 8.2 ЧТО И КАК МОНИТОРИРОВАТЬ

При спонтанном репортировании основной целью сообщения является НЛР, в то время как при когортном мониторинге регистрируются нежелательные явления. Приоритетом мониторинга является выявление серьезных нежелательных явлений, которые подлежат обязательному репортированию. Форма сбора данных по НЛР должна быть заполнена и направлена в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», уполномоченное МЗ выполнять работу по фармаконадзору в Республике Беларусь. КМЯ является методом, рекомендуемым ВОЗ для фармаконадзора при использовании новых ЛС (например, бедаквилина и деламанида). Оба этих ПТЛС являются сравнительно новыми, и имеют ограниченный объем применения у людей. Их условная регистрация в ряде стран до завершения третьей фазы клинического исследования обусловлена тяжестью заболевания РУ-ТБ и низким процентом излечения, который можно достигнуть, используя лишь традиционные ПТЛС второго ряда. Поэтому очень важно обеспечить не только мониторинг эффективности лечения, но и контроль безопасности пациентов. В таком случае КМЯ обеспечивает раннее и систематическое выявление и регистрацию всех нежелательных явлений. С другой стороны, чтобы избежать неправильных выводов о безопасности нового ЛС, важна точность собираемой информации о НЛР. Данные каждого пациента, получающего новое ЛС, необходимо собирать до начала и периодически во время лечения. Когортный подход необходим для того, чтобы избежать ошибок в выборке пациентов или в оценке явлений. Это также очень важно для оценки потенциальной связи между явлением и вероятной причиной его развития. Использование КМЯ необходимо в случае, когда профиль безопасности ЛС еще полностью не изучен. Мониторинг должен быть тесно связан с ранними мероприятиями по предупреждению развития нежелательных реакций и управлению рисками каких-либо серьезных последствий для каждого пациента. КМЯ направлен на то, чтобы выявить не только известные нежелательные явления ЛС, но и любые нежелательные явления, в том числе непредвиденные, связанные с принимаемым лечением. Основываясь в основном на клинической оценке, явления, возникающие во время лечения, классифицируются по степени тяжести на “легкие”, “средние” и “жизнеугрожающие”. Если врачи предпочитают менее субъективные критерии оценки, то возможно использование различных критериев

классификации тяжести НЛР (например, Общая Терминология Критериев Нежелательных явлений (СТСАЕ), либо классификация, разработанная Отделом по СПИД Национального Института Здоровья США).

## 9. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

В Республике Беларусь существуют два подхода в предоставлении лечения ТБ: больничный (госпитальный) и амбулаторный. С точки зрения инфекционного контроля предпочтение отдается лечению в амбулаторных условиях. Хотя до недавнего времени почти все пациенты с ТБ госпитализировались на период интенсивной фазы лечения, на данный момент расширяется применение амбулаторного подхода к лечению ТБ, начиная с его первого дня.

### 9.1 ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Больницы должны обеспечивать надлежащие меры инфекционного контроля. Известно, что госпитализация пациентов в случае недостаточных мер инфекционного контроля повышает риск внутрибольничного заражения МБТ. Более того, госпитализация не гарантирует абсолютного соблюдения предписаний лечения. Пациенты часто нуждаются в некотором времени вне больницы для решения своих социально-экономических проблем. В условиях ограниченных ресурсов для строительства и содержания отделений ТБ/РУ-ТБ, госпитализация пациентов с ТБ выполняется только в случае необходимости. Следует избегать госпитализации, если у пациента отрицательный результат микроскопии мазка мокроты, отсутствуют сопутствующие заболевания или состояния, требующие госпитализации, а также есть обученный персонал для предоставления амбулаторного лечения по принципам ДОТ или **видеоконтролируемого** лечения. В некоторых случаях возможна краткосрочная (1-2 недели) госпитализация пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты для купирования возникающих НЛР.

#### **Критерии госпитализации:**

- Тяжелое клиническое состояние пациента;
- Наличие сопутствующих заболеваний, требующих госпитализации;
- Наличие у пациента психиатрических расстройств, требующих госпитализации;
- Необходимость хирургического лечения;
- Необходимость паллиативной помощи.

В редких случаях допускается госпитализация, если социальные факторы не позволяют обеспечить амбулаторное лечение под непосредственным наблюдением (ДОТ), например, если пациент без определенного места жительства и по эпидемическим показаниям.

### **Критерии выписки из стационара:**

- У пациента отсутствуют неконтролируемые или тяжелые нежелательные реакции на ПТЛС или состояния, препятствующих переводу лечения пациента на уровень амбулаторного медучреждения (например, почечная недостаточность или потребность в оксигенотерапии);

- Пациент может посещать местное противотуберкулезное учреждение или учреждение первичной медицинской помощи (ПМП) для получения ежедневной терапии, или медицинский работник может ежедневно посещать пациента для предоставления контролируемого лечения;

- Два последовательных отрицательных результата микроскопии мокроты, взятой с интервалом в 30 дней.

### **Госпитализация в период лечения.**

Критерии госпитализации в период лечения могут носить клинический или социально-экономический характер:

- Клиническое ухудшение;
- Тяжелые НЛР;
- Сопутствующие заболевания и состояния, требующие госпитализации;

- Финансовые или социальные проблемы, препятствующие амбулаторному лечению.

Назначение лечения ЛЧ-ТБ и решение о необходимости госпитализации принимает врач противотуберкулезного учреждения. Назначение лечения и решение о необходимости госпитализации пациента с РУ-ТБ принимает Консилиум по РУ-ТБ.

**Госпитализация с целью оказания паллиативной помощи с соблюдением мер инфекционного контроля в соответствии с нормативными документами, действующими в РБ.**

### **Основные функции и задачи Консилиума по РУ-ТБ:**

- Подтверждение диагноза РУ-ТБ;
- Назначение лечения с использованием ПТЛС второго ряда;
- Изменение схем лечения;
- Определение тактики лечения (продолжительность интенсивной фазы, перевод на амбулаторный этап, окончание лечения);

- Решение о переводе на симптоматическое (паллиативное) лечение;

- Оценка тяжести нежелательных реакций и их коррекция;
- Решение о назначении консультации хирурга и необходимости хирургического лечения;

- Определение дальнейшей тактики лечения при нарушении

режима или потере для наблюдения;

- Представление промежуточных и окончательных результатов когортного анализа (каждые 6 месяцев).

Пациенты представляются на консилиум не реже 1 раза в 3 месяца.

**Примерный состав Консилиума по МЛУ-ТБ:**

- Координатор по РУ-ТБ (заместитель главного врача/директора) – председатель;
- Заведующий отделением РУ\*;
- Сотрудник организационно-методического отдела/кабинета (врач)\*;
- Врач-бактериолог\*;
- Врач-рентгенолог;
- Лечащий врач;
- При необходимости привлекается консультант.

\*из указанных членов консилиума назначается заместитель председателя и секретарь.

Координирующим органом по проблеме ЛУ-ТБ в Республике Беларусь является Республиканский консилиум по МЛУ-ТБ ГУ «РНЦ пульмонологии и фтизиатрии».

**Перед представлением пациента на консилиум лечащий врач обязан:**

- Провести с пациентом беседу о сущности и длительности данного метода лечения;
- Оформить информированное согласие (контракт) пациента на лечение (*смотрите Приложение 8*).

В связи с длительными сроками лечения РУ-ТБ необходимым условием повышения приверженности лечению является тесное сотрудничество с пациентом и его родственниками. Для этого необходимо проводить постоянную разъяснительную работу о необходимости строгого соблюдения предписанного режима лечения. Пациент должен получать необходимую информацию о его заболевании и психологическую поддержку со стороны медицинских работников и ближайшего окружения.

## 9.2 АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Амбулаторное лечение пациента с ЛЧ/РУ-ТБ проводится в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения Республики Беларусь. Помощь пациенту оказывается многопрофильной группой медработников, включая врачей, медсестер, лабораторного персонала, фармацевтов и социальных работников. В условиях амбулаторного лечения стратегия лечения ТБ нацелена на ежедневное посещение пациентом противотуберкулезного учреждения или учреждения ПМП, которое находится недалеко от места проживания

пациента для получения ДОТ. Обязательным условием является отсутствия препятствий для перемещения пациента или его проживания недалеко от этого учреждения. В случае, если посещение подразумевает использование общественного транспорта, пациента рекомендуется обеспечить материальной или иной помощью для таких поездок (проездной билет, доставка ПТЛС на дом), в том числе через благотворительные или общественные организации. В РБ пациенты обеспечиваются наборами продуктов дополнительного высококалорийного питания.

Пациент должен иметь отрицательный результат микроскопии мокроты, если он ездит общественным транспортом или ожидает в общих приемных. Амбулаторные учреждения должны предоставлять возможности гибкого графика приемов для работающих пациентов. Лечение ТБ в РБ, в том числе на амбулаторном этапе, осуществляется на основании действующих нормативных документов.

### 9.3 ПОРЯДОК ДОПУСКА НА РАБОТУ И УЧЕБУ ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ ТБ

Международные эксперты рекомендуют в отношении пациентов, получивших эффективное лечение, приверженных к нему и соблюдающих правила инфекционного контроля, применять следующий порядок допуска на работу, учебу:

- пациенты с ЛЧ-ТБ могут приступить к работе/учебе при отрицательных результатах микроскопии двух образцов мокроты, последовательно взятых с интервалом в 30 дней, и отсутствии как клинических, так и рентгенологических признаков активности заболевания;

- пациенты с РУ-ТБ могут приступить к работе/учебе по завершении интенсивной фазы лечения и отсутствии как клинических, так и рентгенологических признаков активности заболевания;

- после завершения лечения все пациенты с исходами «излечен» и «лечение завершено» допускаются к работе/учебе в соответствии с существующей нормативной базой РБ и/или по решению ВКК в индивидуальном порядке.

### 9.4 ПОДДЕРЖКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ

Соблюдение лечения ЛУ-ТБ особенно трудно ввиду его длительного лечения с большим количеством ЛС, которые имеют более серьезные побочные эффекты.

Меры по улучшению приверженности включают в себя средства поддержки и поощрения за предоставление ДОТ с целью обеспечения соблюдения предписанного лечения. Средства поддержки и поощрения

включают в себя следующие: разъяснительная работа по заболеванию, ДОТ, социально-экономическая поддержка, психологическая и эмоциональная поддержка, купирование НЛР и системы мониторинга для улучшения приверженности.

#### **Разъяснительная работа по заболеванию.**

С пациентами и их семьями должна проводиться разъяснительная работа по ТБ, его лечению, потенциальных НЛР и необходимости в приверженном лечении.

Разъяснительная работа должна начинаться в самом начале терапии и продолжаться на протяжении всего курса лечения. Она должна выполняться врачами и средним медицинским персоналом.

#### **Терапия под непосредственным наблюдением (ДОТ).**

ДОТ должна предоставляться таким образом, чтобы не создавать дополнительного бремени для пациентов и их семей. Длительность пути и расстояния, короткий рабочий день медицинского учреждения и трудность в доступе к услугам могут снизить действенность ДОТ.

Терапия под непосредственным наблюдением должна предоставляться пациенту с ТБ *6 или 7 дней в неделю*. Это значит, что каждый день человек, обеспечивающий ДОТ, должен проконтролировать фактический прием ПТЛС пациентом.

Вариантом проведения ДОТ является терапия под непосредственным видеонаблюдением.

#### **Социально-экономическая поддержка.**

В настоящее время в РБ пациенты получают социальную поддержку государства в виде наборов дополнительного высококалорийного питания, а также социальную поддержку от общественных и других организаций.

#### **Психосоциальная и эмоциональная поддержка.**

Заболевание ТБ может быть эмоционально опустошающим опытом для пациентов и их семей. С этим заболеванием связана определенная стигма, что может препятствовать приверженности к лечению. Кроме того, длительное лечение РУ-ТБ и НЛР могут способствовать развитию депрессии, тревоги и дальнейшей трудности в соблюдении лечения. Оказание эмоциональной поддержки пациентам повышает приверженность к терапии.

## **10. ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ НЕУДАЧНОМ ИСХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ. ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

### **10.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИОСТАНОВЛЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ**

Если состояние пациента ухудшается, несмотря на лечение в соответствии с клиническим протоколом, то следует предположить неблагоприятный исход. Нет единого индикатора, который определял бы

неэффективность схемы лечения. Хотя и нет точного определения терапевтической неудачи, часто лечение приходит к такому моменту, когда становится ясно, что пациенту не становится лучше, несмотря на проводимое лечение. Признаки, указывающие на терапевтическую неудачу и отсутствие дальнейших возможностей излечения, включают в себя несколько из нижеперечисленных:

- Постоянные положительные результаты посевов в течение последних 8-10 месяцев лечения;
- Прогрессирующее обширное и двухстороннее заболевание легких на рентгенограмме грудной клетки без возможности для хирургического вмешательства;
- Широкая устойчивость, без возможности усиления схемы лечения двумя дополнительными эффективными ПТЛС;
- Общее ухудшение клинического состояния, которое обычно включает в себя потерю веса и дыхательную недостаточность.

## 10.2 ПОДХОД К ОТМЕНЕ ТЕРАПИИ

Вопрос о прекращении лечения решается при сохранении бациллярности в течение 8 месяцев лечения в интенсивной фазе и невозможностью назначить 5 эффективных ПТЛС. Необходимо быть уверенным в том, что все ПТЛС принимались надлежащим образом, а хирургическое вмешательство невозможно.

Таким образом, лечение прекращается только в тех случаях, когда исчерпаны все возможности, и продолжение лечения приводит к ухудшению качества жизни пациента и вызывает расширение лекарственной устойчивости, что увеличивает риск заражения окружающих лиц практически неизлечимыми формами ТБ.

Пациента, которому невозможно назначить этиотропную терапию, но который остается источником инфекции, необходимо обеспечить соответствующим паллиативным лечением с соблюдением мер инфекционного контроля.

Подход к отмене терапии должен начинаться с обсуждения внутри клинической команды, включающей всех врачей, задействованных в оказании помощи пациенту, а также по решению консилиума. Когда клиническая команда принимает решение, что лечение следует прекратить, следует подготовить четкий план по подготовке пациента и его семьи.

### 10.3 ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ФИНАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, В ОТНОШЕНИИ КОТОРЫХ ВСЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТБ ОКАЗАЛИСЬ НЕЭФФЕКТИВНЫМИ

Паллиативное лечение - это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и их семей, столкнувшихся с проблемами угрожающего жизни заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и лечению боли и других проблем: физических, психологических и духовных. Эффективная поддержка в конце жизни требует широкого мультидисциплинарного подхода, включающего, в том числе, членов семьи и доступные общественные ресурсы. Она может выполняться даже при ограниченных ресурсах. Паллиативное лечение может осуществляться в медицинских учреждениях третичного уровня, в хосписах, в общественных центрах здравоохранения, а также у пациента на дому. Должное сотрудничество и координация программы по контролю ТБ с другими отделами, отвечающими за лечение ВИЧ-инфекции или рака, а также с неправительственными организациями, работающими в сфере паллиативного лечения, может обеспечить больных ТБ услугами, которые не входят в обязательства программы по контролю ТБ. Однако первоначальная ответственность за паллиативное лечение лежит на программе по контролю ТБ, особенно когда пациент продолжает являться источником инфекции.

Вопрос о назначении симптоматического лечения решается только Консилиумом по МЛУ-ТБ. Симптоматическое лечение не предотвращает наступление смертельного исхода и направлено на повышение качества жизни пациента. Задачей симптоматического лечения является купирование болевого (при его наличии) и других синдромов, лечение сопутствующих заболеваний, психологическая и духовная поддержка пациента.

Ведение пациентов после перевода на паллиативное лечения ТБ (поддерживающие меры до финального этапа жизни) проводится в соответствии с «Инструкцией о порядке оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи», утвержденной Постановлением МЗ РБ от 24.12.2014 № 107.

Кровохарканье у пациентов имеет место не так часто, но вызывает чувство страха. При легкой степени кровохарканья назначают перорально этамзилат, ЛС, содержащие кодеин. При тяжелой форме кровохарканья требуются внутривенные инъекции этамзилата и/или других кровоостанавливающих средств, следует восстановить объем кровопотери, назначить успокаивающие средства (лоразепам). Для собирания крови необходимо использовать полотенца и посуду темного



цвета, что помогает успокоить пациента и окружающих.

При депрессии или наличии других психических симптомов следует выяснить их причины и провести лечение, используя антидепрессанты, психостимуляторы, успокаивающие средства.

Частота обследования пациентов, находящихся на симптоматическом лечении: бактериоскопия мокроты (двухкратно) – ежемесячно; бактериологическое исследование мокроты на МБТ (двухкратно) – 1 раз в год или по решению Консилиума; ТЛЧ по решению Консилиума; рентгенообследование – 1 раз в 6 месяцев, чаще – по назначению врача; измерение массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – по показаниям.

**Меры инфекционного контроля.** Пациент, противотуберкулезное лечение которого прекращено ввиду терапевтической неудачи, зачастую остается заразным в течение длительного времени. Следует продолжать применять меры инфекционного контроля, в том числе применение ухаживающими за пациентом людьми респираторов класса защиты не ниже N-95.

**Поддержка питания.** Зачастую для пациента в финальном периоде его жизни лучше всего часто принимать пищу в небольших количествах. Следует лечить тошноту, рвоту и другие состояния, которые мешают должному питанию.

**Посещения на дому.** Когда этиотропная терапия отменена, врачу и группе, оказывающей поддержку, не следует прекращать посещения пациента, чтобы обеспечивать необходимую медицинскую помощь и контролировать выполнение мер инфекционного контроля.

**Продолжение приема вспомогательных ЛС.** Следует продолжать прием всех вспомогательных ЛС по мере необходимости. Следует принять меры в отношении депрессии и тревоги, если таковые присутствуют. Можно применять противокашлевые средства. При необходимости стоит назначить противорвотные, жаропонижающие средства, а также средства, уменьшающие бронхоспазм.

**Госпитализация, лечение в специализированных паллиативных отделениях или уход за пациентом на дому.** Смерть пациента дома может быть очень трудным испытанием для семьи. Семьям, осуществляющим уход за пациентом на дому, следует обеспечить соблюдение мер инфекционного контроля. Для тех, у кого нет возможности домашнего ухода, должен существовать вариант стационарного ухода за пациентом в финальный период его жизни.

**Профилактические меры.** Всем пациентам, принимающим паллиативное лечение, следует проводить гигиену полости рта, профилактику образования пролежней, купание и предупреждение

формирования мышечных контрактур. Очень важна регулярная смена положения лежащего пациента.

**Психосоциальная поддержка.** Психологическое консультирование пациента и ухаживающих за ним членов семьи очень важно для эмоциональной поддержки.

## 11. УПРАВЛЕНИЕ ТБ В СИСТЕМЕ ИСПОЛНЕНИЯ УГОЛОВНОГО НАКАЗАНИЯ - ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лица, содержащиеся в исправительных учреждениях (заключённые), представляют собой группу населения высокого риска заражения и заболевания ТБ. Все протоколы и руководства, разработанные национальной программой контроля ТБ, действуют и в пенитенциарной системе, и их внедрение координируется национальной программой контроля ТБ. Потребности пенитенциарной системы интегрированы в планы национальной программы, в том числе в проекты с внешним финансированием, такие как гранты Глобального Фонда.

В системе исполнения уголовного наказания общая ответственность за контроль над ТБ лежит на МВД.

*Сотрудничество между МВД и МЗ Республики Беларусь отражено в действующих в настоящее время нормативных документах.*

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ПАМЯТКА ПО КОНТРОЛИРУЕМОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТБ

Лечение пациентов, больных ТБ, должно быть контролируемым, т.е. проводиться в присутствии медработника.

Медработник должен разговаривать с пациентом уважительно, оказывать ему моральную поддержку, разъяснять необходимость ежедневного приема всех назначенных лекарств, ежедневно задавать вопросы о самочувствии, чтобы вовремя выявить нежелательные реакции ПТЛС.

Пациент приходит к медицинскому работнику для приема ЛС ежедневно (в случае, когда пациент получает лечение на дому, медработник приносит ему таблетки на дом). Медицинская организация должна обеспечивать пациентов одноразовой посудой и водой для запивания таблеток, при желании пациент приносит с собой молоко, кефир, сок, минеральную воду и т.д.

Медработник выкладывает ЛС (таблетки, капсулы) на одноразовую салфетку, но не в ладонь и не в мензурку. Пациент принимает таблетки по одной. Медработник высыпает порошок или гранулы PAS в стакан с водой, размешивает. Пациент выпивает PAS после приема таблеток; в случае плохой переносимости PAS - через 30-40 минут.

Таблетки запивают водой, PAS – водой, молоком, кефиром или соком.

Во время приема ЛС медработник задает пациенту вопросы, чтобы убедиться, что таблетки не остались во рту пациента.

После приема пациентом полной дозы всех лекарств медработник делает отметку в карте лечения («+»).

Если пациент принял не все лекарства, медработник делает соответствующую пометку в карте лечения и уведомляет лечащего врача.

Если пациент отказался принимать лекарства или не явился для приема лекарств, медработник делает отметку в карте лечения («0»), немедленно уведомляет лечащего врача, разъясняет пациенту необходимость лечения, посещает амбулаторного пациента на дому, чтобы обеспечить получение им суточной дозы лекарств.

После приема ЛС медработник напоминает амбулаторному пациенту о необходимости прийти для лечения завтра.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ПТЛС ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

ПТЛС	Максимальная суточная доза	30-35 кг	36-45 кг	46-55 кг	56-70 кг	>70 кг
Изониазид	4–6 мг/кг раз в день	150 мг	200 мг	300 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин	8–12 мг/кг раз в день	300 мг	450 мг	450 мг	600 мг	600 мг
Пиразинамид	20–30 мг/кг раз в день	800 мг	1000 мг	1200 мг	1600 мг	2000 мг
Этамбутол	15–25 мг/кг раз в день	600 мг	800 мг	1200 мг	1200 мг	1600 мг
Левифлоксацин	750–1000 мг раз в день	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг раз в день	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Этионамид/ протионамид	500–750 мг/день в 2 приема	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Циклосерин	500–750 мг/день в 2 приема	500 мг	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг
ПАСК	8 г/день в 2 приема	8 г	8 г	8 г	8 г	8–12 г
Линезолид*	600 мг раз в день	300 мг	300 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Амоксициллин/ клавуланат 500/125	по 2 табл. в 2 приема	2500 мг	2500 мг	2500 мг	2500 мг	2500 мг
Амоксициллин/ клавуланат 875/125	по 1 табл. в 2 приема	2000 мг	2000 мг	2000 мг	2000 мг	2000 мг
Изониазид в высоких дозах	16–20 мг /кг раз в день	600–1000 мг	1000–1500 мг	1500 мг	1500 мг	1500 мг
Бедаквилин	400 мг раз в день в течение 2 недель, далее 200 мг 3 раза в неделю					
Деламанид	100 мг два раза в день (общая ежедневная доза 200 мг)					
Клофазимин	200–300 мг ежедневно (первые два месяца), далее доза сокращается до 100 мг ежедневно (альтернативная дозировка 100 мг ежедневно)					
Имипенем/ циластатин	1000 мг имипенем/1000 мг циластатин два раза в день					
Меропенем	1000 мг три раза в день (альтернативная дозировка 2000 мг два раза в день)					

ПТЛС	Ежедневная доза	30–33 кг	34–40 кг	41–45 кг	46–50 кг	51–70 кг	>70 кг
Стрептомицин	12–18 мг/кг раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	15–20 мг /кг раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	15–20 мг /кг раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15–20 мг /кг раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3. СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ПТЛС ДЛЯ ДЕТЕЙ ПТЛС

первого ряда

ПТЛС	Ежедневная доза (мг/кг)	Максимальная доза (мг)
Изониазид	10 (7–15) <sup>a</sup>	300
Рифампицин	15 (10–20)	600
Пиразинамид	35 (30–40)	1000
Этамбутол	20 (15–25)	600

<sup>a</sup>Маленьким детям следует назначать изониазид в дозе ближе к верхнему уровню интервала; детям старшего возраста следует назначать изониазид в дозе ближе к нижнему уровню интервала

ПТЛС второго ряда

ПТЛС	Ежедневная доза (мг/кг)	Частота	Максимальная суточная доза (г)
Канамицин	15–30	Один раз в сутки	1
Амикацин	15–30	Один раз в сутки	1
Капреомицин	15–30	Один раз в сутки	1

Левофлоксацин	Вес ребенка (кг)	Младше 5 лет (таблетка 250 мг)	Старше 5 лет (таблетка 250 мг)
	10-15	0.5 таб. 2 раза в сутки	
	16-23	0.75 таб. 2 раза в сутки	1 таб. 1 раз в сутки
	24-30	1 таб. 2 раза в сутки	1.5 таб. 1 раз в сутки
	>30		1 таб. 2 раза в сутки

Примечание: детям до 5 лет и 5 лет левифлоксацин назначается 2 раза в сутки (общая ежедневная доза: 15–20 мг/кг/сутки), а детям старше 5 лет левифлоксацин назначается 1 раз в сутки (общая ежедневная доза: 7.5–10 мг/кг/сутки). Причина этому то, что у детей до 5 лет метаболизм левифлоксацина происходит быстрее, чем у детей старше 5 лет. Назначение детям до 5 лет левифлоксацин в суточной дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки неравнозначно двукратному приему и неприемлемо.

Моксифлоксацин (7.5–10 мг/кг)	
Вес (кг)	Таблетка 400 мг
10-17	0.25 таблетки
18-30	0.5 таблетки

Примечание: фторхинолоны позднего поколения, такие как левифлоксацин и моксифлоксацин более эффективны при лечении РУ-ТБ у детей, по сравнению с офлоксацином.

Циклосерин (10–20 мг/кг)		
Вес (кг)	Капсула в 250 мг	1 капсула в 10 мл воды
5	0.25 капсулы	2.5 мл
6-9	0.5 капсулы	5 мл
10–11	0.75 капсулы	7.5 мл
12-22	1 капсула	10 мл
23-30	2 капсулы	-

Примечание: для детей, которые не могут проглотить капсулы, прием можно облегчить, открыв капсулу и растворив ее в 10 мл воды.

Протионамид/этионамид (15–20 мг/кг)	
Вес (кг)	Таблетка 250 мг
5-10	0.5 таблетки
11-18	1 таблетка
19-24	1.5 таблетки
25-29	2 таблетки

PAS (200–300 mg/kg для больных менее 30 kg)
---

Вес (кг)	PASER® Jacobus
5	500 мг два раза в сутки
6-7	750 мг два раза в сутки
8-10	1000 мг два раза в сутки
11-14	1500 мг два раза в сутки
15-18	2000 мг два раза в сутки
19-22	2500 мг два раза в сутки
23-26	3000 мг два раза в сутки
27-30	3500 мг два раза в сутки
PAS (200–300 мг/кг для больных менее 30 кг)	
Вес в кг	МоноPAS 9.2 g® Macleods
5-6	1.5 г в сутки в 2 приема
7-8	2 г два раза в сутки
9-13	3 г два раза в сутки
14-18	4 г два раза в сутки
19-24	6 г два раза в сутки
25-30	8 г два раза в сутки

ПТЛС	Суточная доза (мг/кг)	Максимальная суточная доза (мг)
Бедаквилин	Детская доза пока не определена	
Деламанид	Детская доза пока не определена	
Линезолид	10 три раза в день ежедневно (назначается вместе с пиридоксином)	600
Клофазимин	Данные ограничены, но можно назначать один раз в день	200
Амоксициллин/ Клавуланат	80 (основываясь на компонент амоксициллин) в два приема	4000 амоксициллина и 500 клавуланата
Меропенем	20–40 внутривенно каждые восемь часов	6000
Имипенем/циластатин	У детей предпочтение отдается меропенему	

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БЕДАКВИЛИНА

### Информация о бедаквилине

Бедаквилин относится к новому классу ЛС - диарилхинолонов и показан в качестве составной части комбинированной терапии у взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с легочной формой РУ-ТБ. За последние 40 лет Бедаквилин является первым новым ЛС, разработанным специально для лечения ТБ. В декабре 2012-го года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США предоставило Бедаквилину ускоренное разрешение на использование. Первоначальное решение было принято на основе анализа времени для конверсии посева мокроты пациентов с легочной формой РУ-ТБ в двух клинических исследованиях 2-й фазы, а также на основе обзора профиля безопасности, определенного теми же исследованиями. Одно из клинических исследований 2-й фазы продемонстрировало клиническую эффективность с более быстрой и долгосрочной конверсией у пациентов, принимающих бедаквилин в течение первых 24 недель в дополнение к стандартной схеме лечения, рекомендуемой ВОЗ. В июне 2013 г. ВОЗ опубликовал временное руководство по применению бедаквилина в дополнение к стандартной схеме лечения РУ-ТБ.

### Основные факты о бедаквилине:

У бедаквилина новый механизм действия. ЛС действует на аденозинтрифосфат-синтазу - фермент, играющий основную роль в процессе клеточного дыхания МБТ и многих других микобактерий. Противотуберкулезное бактерицидное действие было доказано доклиническими лабораторными исследованиями. В связи с мутацией в гене *Rv0678* наблюдается перекрестная устойчивость бедаквилина с клофазимином.

Бедаквилин лучше усваивается, когда принимается во время приема пищи (в результате чего концентрация ЛС в сыворотке крови повышается примерно в два раза) по сравнению с приемом на голодный желудок.

Бедаквилин метаболизируется в печени (с привлечением CYP3A4). Основным метаболитом является N-монодесметил-бедаквилин (M2), который в три-шесть раз менее активен по сравнению с первоначальным ЛС. Однако метаболит M2 может вызывать схожие токсические реакции, что и бедаквилин.

ЛС широко распределяется в организме, а связывание с белком плазмы составляет  $>99,9\%$ . Бедаквилин медленно метаболизируется и терминальный период его полувыведения составляет примерно 5,5 месяцев. Длительный период полувыведения связан с медленным освобождением бедаквилина (и M2) из периферических тканей.

Нет данных о применении бедаквилина у детей, беременных женщин, при внелегочных формах заболевания и имеются лишь минимальные данные о его применении у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих или не принимающих АРТ.

В одном из клинических исследований был выявлен повышенный риск смерти: 11,4% (9/79) смерти в группе, принимающей бедаквилин, против 2,5% (2/81) в группе, принимающей плацебо. Однако доказательств того, что непосредственно бедаквилин был причиной смерти, выявлено не было. Данные не показывают, что смерть связана с удлинением интервала QTc в группе, принимающей бедаквилин. Хотя нет точных данных о причине смерти, надо быть чрезвычайно осторожным при лечении бедаквилином.

При лечении бедаквилином может наблюдаться удлинение интервала QTc. Электрический цикл сердца можно вычислить по ЭКГ; интервал QT, отражающий электрическую деполяризацию и реполяризацию левого и правого желудочков, измеряется между началом зубца Q и концом зубца T. Продленный интервал QTc является биомаркером желудочковых тахикардий, таких как полиморфная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*) и является фактором риска внезапной смерти. Одновременное использование с ЛС, удлиняющими интервал QTc, может потенцировать эффект и должно быть исключено. Некоторые ПТЛС второго ряда также вызывают удлинение интервала QTc.

Бедаквилин также может быть гепатотоксичным.

Бедаквилина добавляют к схеме только на протяжении первых 24 недель лечения.

На данный момент стандартизированный ТЛЧ к бедаквилину отсутствует. Лаборатории, тестирующие МИК, в качестве границы для определения чувствительности к бедаквилину предлагают концентрацию <0.5мкг/мл на агарной среде; однако до того, как разработан стандартный МИК бедаквилина, клиницисты не должны основываться на ТЛЧ при составлении схемы лечения.

### **Использование бедаквилина у пациентов с РУ-ТБ**

Бедаквилин может быть добавлен к рекомендуемой ВОЗ схеме лечения взрослых пациентов с легочной формой РУ-ТБ при соблюдении следующих трех условий:

1. **Эффективное лечение и мониторинг.** Эффективность и безопасность лечения должны тщательно мониторироваться с соблюдением протокола лечения.

2. **Соблюдение критериев включения пациентов для назначения режимов химиотерапии с бедаквилином.** На данный



момент использование бедаквилина рекомендуется у взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с легочной формой РУ-ТБ.

В связи с недостатком информации о безопасности применения, следует с осторожностью использовать бедаквилина у людей 65 лет и старше, у пациентов с диабетом, ВИЧ-инфицированных, страдающих гепатитом или тяжелой почечной недостаточностью, принимающих алкоголь или наркотические вещества.

Использование бедаквилина у детей, беременных и кормящих матерей на данный момент не рекомендуется в связи с недостатком данных о профиле безопасности среди данных групп.

**3. Информированное согласие:** Работники здравоохранения должны следовать установленному процессу получения информированного согласия, обеспечив этим, что пациент: i) знает о том, что бедаквилин является новым ЛС; ii) понимает причину, почему ЛС предлагается для его лечения; и iii) принимает пользу и возможные угрозы от использования ЛС. Информированное согласие должно быть документировано и подписано пациентом.

На данный момент нет данных об одновременном использовании деламанида и бедаквилина и поэтому отсутствуют рекомендации по их совместному использованию в схеме ХТ. В связи с тем, что оба ЛС вызывают удлинение интервала QTc, то при одновременном применении возможно кумулятивное кардиотоксическое действие.

Нельзя добавлять в безуспешную схему лечения лишь один бедаквилин.

**Абсолютные противопоказания:**

- Пациент не соглашается на лечение;
- Гиперчувствительность;
- Высокий риск сердечных осложнений. Пациент с интервалом QTc больше чем 500 мс или с анамнезом желудочковых аритмий, либо с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью.
- Синкопальные состояния в анамнезе.

**Относительные противопоказания:**

- Пациент младше 18 лет;
- Беременность. Исследования на крысах и кроликах не выявили тератогенного эффекта бедаквилина. В связи с тем, что данные моделей на животных не всегда применимы для человека, не рекомендуется использовать бедаквилин у беременных.

- Кормящие матери. Неизвестно, проходит ли ЛС в грудное молоко.

**С осторожностью следует применять бедаквилин:**

- У пожилых пациентов.

- При поражениях печени. Бедаквилин не требует коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности. Использование бедаквила у людей с тяжелой формой печеночной недостаточности не исследовалось и поэтому требует осторожности.

- При почечной недостаточности. Бедаквилин не требует коррекции у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности. Использование бедаквила у людей с тяжелой формой почечной недостаточности, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, не исследовалось и поэтому требует осторожности.

- При совместном использовании с АРТ.

- При совместном использовании с ЛС, удлиняющими интервал QTc.

- При уровне калия в плазме крови, не соответствующем норме. Так как удлинение интервала QTc связано с гипокалиемией, и аритмии связаны с гипо- или гиперкалиемией, то при нарушениях на ЭКГ следует еще до начала лечения бедаквилином скорректировать уровень калия в крови, и далее необходимо следить за его уровнем на протяжении всего лечения.

- У пациентов с ВТБ. Хотя пациенты с исключительно ВТБ не были включены в клиническое исследование бедаквила, абсолютных противопоказаний для его использования у этой группы пациентов нет.

- При одновременном использовании с деламаидом: нет данных об одновременном использовании бедаквила с деламаидом. Учитывая короткий период полувыведения деламаида (38 часов), перед использованием бедаквила после деламаида стоит подождать пять дней до полного выведения деламаида.

- При приеме сильных ингибиторов/индукторов СYP3A. Учитывая, что степень влияния сильных индукторов (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) или сильных ингибиторов (кетоконазол, интраконазол, кларитромицин) СYP3A на безопасность, переносимость или эффективность бедаквила не известна, следует заменить их на альтернативные до начала лечения бедаквилином. Если одновременное использование бедаквила с сильными ингибиторами все же необходимо, то в период использования бедаквила рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ.

#### **Длительность схем лечения, содержащих бедаквилин**

Бедаквилин используется на протяжении максимум 24 недель (6 месяцев) после начала лечения. Бедаквилин добавляют к стандартной схеме лечения ВОЗ, и общая длительность лечения не меняется. Бедаквилин никогда не добавляют в середине лечения. Вместо этого, при

возникновении показаний для бемаквилина назначается новый режим лечения.

### **Дозировка бемаквилина**

Бемаквилин производится в виде таблеток по 100 мг. Бемаквилин следует принимать только в рекомендуемой дозе и в соответствии с предписанной частотой приема. Схема шестимесячного (24-х недельного) приема указана ниже:

- 1–2 недели: бемаквилин 400 мг (4 таблетки по 100 мг) в сутки (семь дней в неделю);
- 3–24 недели: бемаквилин 200 мг (2 таблетки по 100 мг), три раза в неделю (с перерывом между дозами как минимум 48 часов) в общей дозе 600 мг в неделю;
- 25-я неделя (начало 7-го месяца) до конца лечения: продолжить другие ПТЛС второго ряда в соответствии с рекомендациями ВОЗ. На этой фазе лечения бемаквилин не используется.

Если доза пропущена в течение первых двух недель лечения, пациентам не следует принимать пропущенную дозу, а лишь продолжать прием бемаквилина в соответствии с графиком приема. Если доза была пропущена в период, начиная с 3-й недели, когда за раз принимается 200 мг ЛС, то при пропуске дозы пациент должен принять пропущенную дозу и продолжить прием три раза неделю.

### **Одновременное назначение с АРТ и другими ЛС**

На сегодняшний день данные об одновременном использовании бемаквилина и АРТ ограничены. Бемаквилин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (сокращенно CYP3A4). Эфавиренц и невирапин являются индукторами CYP3A4. Ритонавир является ингибитором CYP3A4. Когда эфавиренц назначается одновременно с бемаквилином, то концентрация бемаквилина сокращается примерно на 20%. Потенциальной стратегией в данном случае может служить повышение дозы бемаквилина, но последствия такого повышения дозы еще не исследованы и поэтому данная практика не рекомендуется. При назначении невирапина вместе с бемаквилином концентрация бемаквилина значительно не меняется и можно предположить, что данные ЛС возможно применять одновременно без коррекции дозы. Наиболее проблематичным является использование с бемаквилином лопинавира, усиленного ритонавиром (LPV/r). Хотя при одноразовой дозе лекарственное взаимодействие вызвало лишь незначительное повышение концентрации бемаквилина и его основного метаболита в крови, весьма вероятно значительная аккумуляция бемаквилина и его основного метаболита при длительном одновременном использовании бемаквилина и LPV/r. Вот почему одновременное назначение бемаквилина с LPV/r требует особой осторожности и показано только при отсутствии других

альтернативных решений. НИОТ не являются ни индукторами, ни ингибиторами СУРЗА4 и вряд ли влияют на концентрацию бедаквилина. Хотя одновременное использование бедаквилина с тройным НИОТ не исследовалось, можно предположить, что их можно использовать вместе. Однако надо отметить, что результаты лечения тройным НИОТ хуже по сравнению со стандартной схемой АРТ, особенно у пациентов с вирусной нагрузкой  $>100,000$  копий/мл. Несмотря на это, в контексте ТБ, лечение тройным НИОТ может показать хороший клинический и иммунологический результат после вирусной супрессии на стандартной схеме лечения АРТ. Ральтегравир не является ни ингибитором, ни индуктором СУРЗА4 и вряд ли влияет на концентрацию бедаквилина в крови. Однако обычно ральтегравир используется, как резервный ЛС третьего ряда АРТ и его рутинное назначение с бедаквилином не рекомендовано. Если пациент получает АРТ третьей линии с ральтегравиром до начала лечения бедаквилином, то можно продолжить его использование, хотя клинические исследования на этот счет отсутствуют. В связи с тем, что одновременное использование бедаквилина и АРТ может привести к удлинению интервала QTc, в этот период рекомендуется ежемесячный мониторинг ЭКГ. Если при одновременном использовании с АРТ бедаквилин был отменен из-за удлинения QTc, то за исключением лишь опасных аритмий пациент продолжает принимать АРТ.

#### **Мониторинг пациентов, принимающих бедаквилин**

Профиль безопасности бедаквилина еще полностью не определен. Вот почему особое внимание следует уделять раннему и быстрому выявлению нежелательных реакций – в особенности печеночных и сердечных. Пациенты, принимающие бедаквилин, должны находиться под строгим и тщательным наблюдением. Во время клинического исследования наиболее частыми нежелательными реакциями бедаквилина ( $>10\%$  пациентов) были тошнота, артралгия и головная боль. Двумя другими менее распространенными, но потенциально серьезными нежелательными реакциями являются удлинение интервала QTc и гепатотоксичность.

**Мониторинг интервала QTc.** Удлинение QTc может вызвать желудочковые аритмии (torsade de pointes) и привести к смерти, вот почему необходимо проведение ЭКГ до начала лечения бедаквилином и регулярно во время лечения. Интервал QT должен быть скорректирован с учетом сердцебиения (скорректированный QT обозначается как QTc). Для коррекции предпочтителен метод Фредерика (QTcF). Желательно для мониторинга использовать аппараты ЭКГ, которые автоматически вычисляют интервал QTc. Если это невозможно, то ниже описан метод его вычисления.

## Определение интервала QTc

Интервал QT на ЭКГ измеряется от начала зубца Q до конца зубца T. Метод Фредерика по коррекции интервала QTc заключается в делении интервала QT на кубический корень интервала между пиками двух последовательных зубцов R (RR) на ленте ЭКГ в секундах:

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

Если вычисленный интервал QTc не соответствует пределам нормы, то вычисление стоит повторить еще раз. Нормальный показатель интервала QTc равен или меньше чем 0,45 секунд (450 мс) у мужчин и 0,47 секунд (470 мс) у женщин.

## Частота мониторинга интервала QTc и тактика при удлинении интервала QTc

ЭКГ следует проводить до начала лечения, и как минимум через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели после начала лечения бедаквилином. Если в схеме лечения присутствуют и другие ЛС, удлиняющие интервал QTc, то ЭКГ стоит повторять ежемесячно.

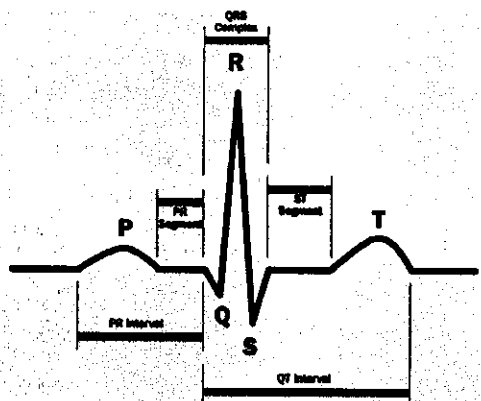
Уровень калия, ионизированного кальция и магния в сыворотке крови необходимо определить и при необходимости скорректировать в начале лечения. Уровень калия, магния и ионизированного кальция следует наблюдать ежемесячно, пока пациент принимает бедаквилин. Отклонения от нормы должны быть скорректированы. Чаще всего, низкие показатели обусловлены инъекционными ПТЛС.

При регистрации низкого уровня калия, необходимо незамедлительно принять меры по его корректированию и повторять исследование (ежедневно) для того, чтобы убедиться, что уровень калия нормализуется. При низком уровне калия всегда следует проверять и по необходимости корректировать уровни магния и кальция. Имейте в виду, что у тяжелобольных низкий уровень кальция может быть клинически незначимым признаком гипоальбуминемии. Однако, для того, чтобы дифференцировать клинически значимую гипокальциемию, надо определять уровень ионизированного кальция.

При выявлении значительного удлинения интервала QTc

(абсолютные показатели >450 мс у мужчин или >470 мс у женщин, или удлинения > 60 мс первоначально):

- Повторите ЭКГ для подтверждения удлинения интервала;
- Проверьте уровень калия, кальция и ионизированного кальция и при отклонении от нормы откорректируйте их. Отмените бедаквилин и инъекционные



ПТЛС до тех пор, пока электролиты не нормализуются;

- Если показатель интервала QTc остается выше нормы, но ниже 500 мс (пациент стабилен, а электролиты в пределах нормы), то еженедельно повторяйте ЭКГ для подтверждения того, что интервал QTc стабилизировался

- Если интервал QTc >500 мс (подтвержденный повторным ЭКГ), то отмените бедаквилин и все другие ЛС, удлиняющие интервал.

Бедаквилин и все другие ЛС, удлиняющие интервал QTc, нужно отменить, если у пациента диагностирована желудочковая аритмия.

После отмены бедаквилина еженедельно повторяйте ЭКГ для подтверждения того, что интервал QTc нормализовался.

При возникновении сердечных симптомов (тахикардия, обморок, сердцебиение или головокружение), следует провести ЭКГ для анализа интервала QTc и исключения аритмии.

В связи с длительным периодом полувыведения бедаквилина, если на ЭКГ фиксировался удлиненный интервал QTc на 24-й неделе лечения, то с целью мониторинга даже после отмены ЛС следует еженедельно повторять ЭКГ до тех пор, пока интервал не нормализуется.

**Мониторинг функции печени.** В связи с частыми гепатотоксическими реакциями рекомендуется ежемесячный мониторинг функции печени с исследованием биохимических показателей.

При применении бедаквилина следует воздержаться от алкоголя и других гепатотоксичных средств, в особенности у пациентов со сниженным резервом печени (хронический гепатит или цирроз).

Следует проводить мониторинг симптомов и лабораторных исследований (АЛТ, АСТ, билирубин) в начале лечения, ежемесячно во время лечения и по необходимости после него.

При определении увеличения аминотрансфераз в сыворотке >3 раз от верхней границы нормы следует повторить исследование через 48 часов. Необходимо провести тестирование на вирусный гепатит и рассмотреть возможность гепатотоксических реакций других применяемых ЛС.

Следует отменить бедаквилин если:

- Повышение уровня аминотрансфераз сопровождается повышением общего билирубина >2 раз по сравнению с верхней границей нормы;
- Уровень аминотрансфераз >5 раз выше верхней границы нормы;
- Повышение аминотрансфераз сохраняется более двух недель;
- Необходимо рассмотреть и другие ЛС как потенциальные причины гепатотоксических реакций (изониазид, рифампицин, пиразиамид, этионамид или PAS). Если выявлено, что гепатотоксические реакции связаны с другим ЛС, то рассмотрите возможность возобновления приема бедаквилина.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДЕЛАМАНИДА

Деламанид является производным нитродигидроимидазолуксазола, ингибирующим новую мишень в синтезе миколевой кислоты в клеточной стенке МБТ. Деламанид был утвержден для лечения пациентов с РУ-ТБ в Европейском Союзе. Деламанид эффективен против чувствительного и устойчивого к ПТЛС штамма МБТ, как *in vitro*, так и *in vivo*. Доказательства эффективности и безопасности были собраны в двухмесячном рандомизированном, мультицентровом клиническом исследовании 2-й фазы. После этого исследования следовало шестимесячное клиническое исследование, в котором участвовали пациенты, успешно завершившие первоначальное двухмесячное исследование. ВОЗ опубликовал временное руководство по применению деламанида в дополнение к стандартной схеме лечения МЛУ-ТБ в 2014 г.

### **Основные факты о деламаниде:**

Деламанид ингибирует синтез микобактериальной клеточной стенки посредством нарушения биосинтеза метокси-миколевой и кето-миколевой кислот. Исследования *in vitro* показали, что ЛС как минимум так же эффективен, как и изониазид. Однако, в отличие от изониазида, деламанид не ингибирует синтез  $\alpha$ -миколевой кислоты.

Деламанид очень эффективен против внутриклеточной МБТ в макрофагах человека. Между деламанидом и существующими ПТЛС нет перекрестной устойчивости.

Доклинические исследования и модели на животных показали сильное бактерицидное действие ЛС против МБТ.

Опубликованных данных об использовании деламанида у беременных женщин или пациентов старше 65 лет нет. Имеются минимальные данные об использовании деламанида у ВИЧ-инфицированных пациентов, детей и пациентов с ШЛУ-ТБ.

Деламанид метаболизируется ферментами цитохрома Р450, такими как СYP3A4, и образование его основного метаболита регулируется альбумином плазмы. Он не является ни индуктором, ни ингибитором основных ферментов метаболизирующих ЛС, соответственно вряд ли каким-то образом влияет на концентрации одновременно назначаемых лекарств.

Абсорбция деламанида повышается при приеме его с пищей. Деламанид может привести к удлинению интервала QTc, и это тесно связано с DM-6705, который является метаболитом деламанида.

Анализ действия различных концентраций ЛС показал связь между DM-6705, метаболитом деламанида, и действием на QTc. Полный метаболический профиль деламанида у человека еще полностью не изучен, поэтому нельзя с уверенностью говорить обо всех возможных и

клинически значимых лекарственных взаимодействиях – в том числе и действии на интервал QTc.

При исследовании различных концентраций деламанида был выявлен зависимый от дозы эффект влияния на интервал QTc со средним изменением QTc до 14,6 мс и 18,9 мс после применения деламанида 100 мг + оптимальный основной режим и 200 мг + оптимальный основной режим, соответственно. Максимальное изменение QTc возникло после восьми недель лечения. После данного периода и до конца лечения дальнейшего удлинения QTc не наблюдалось.

Анализ показал, что у большинства пациентов с удлинением интервала QTc, помимо использования деламанида были и другие факторы риска, такие как женский пол, сердечно-сосудистые заболевания, включая различные виды атриовентрикулярных и пучковых блокад, а также гипокалиемию.

При использовании деламанида не было зафиксировано ни одного случая аритмий. Нужно, по возможности избегать одновременного применения деламанида с другими ЛС, вызывающими удлинение интервала QTc.

Обычно деламанид хорошо переносится. Гепатотоксичность не входит в список нежелательных реакций деламанида. В опубликованных клинических исследованиях связь деламанида со смертельными случаями выявлена не была.

При одновременном применении деламанида с тенофовиром, эфавирецом или лопинавир/ритонавиром у здоровых людей никакие лекарственные взаимодействия выявлены не были.

#### **Использование деламанида у пациентов с РУ-ТБ**

ВОЗ рекомендует включать деламанид в схему лечения взрослых пациентов с РУ-ТБ при соблюдении следующих условий:

- **Соблюдение критериев включения пациентов для назначения режимов химиотерапии с деламанидом:** на данный момент использование деламанида рекомендуется для взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с легочной формой РУ-ТБ, включая ВИЧ-инфицированных. В связи с недостатком информации о безопасности применения, особая осторожность и клинический подход должны быть обеспечены при использовании деламанида у людей 65 лет и старше, или у пациентов с диабетом, гепатитом или тяжелой почечной недостаточностью, или у принимающих алкоголь либо наркотические вещества. Использование деламанида у детей, беременных и кормящих матерей на данный момент не рекомендуется в связи с недостатком данных о профиле безопасности среди данных групп. Так как деламанид приводит к удлинению интервала QTc, он не показан пациентам с  $QTc > 500$  мс.



Хотя пациенты с ВТБ не были включены в исследование деламаида, абсолютных противопоказаний к его использованию у таких пациентов нет.

- **Следование принципам и рекомендациям ВОЗ при составлении схемы лечения РУ-ТБ.** На данный момент разрабатываются стандартный ТЛЧ для деламаида. Также, пока нет данных об одновременном использовании деламаида и бедаквилина, следовательно нет рекомендаций для их использования вместе. Нельзя добавлять лишь один деламаид в безуспешную схему лечения.

Вне зависимости от веса тела рекомендуемая доза деламаида 100 мг дважды в день, в течение шести месяцев. Так как биодоступность деламаида увеличивается при его применении вместе с пищей, его следует назначать после еды. Нет доказательств того, что деламаид в 200 мг дважды в день более эффективен по сравнению с дозой 100 мг дважды в день, более того, при высокой дозе чаще наблюдались нежелательные реакции, в том числе удлинение интервала QTc. Необходимо отметить, что при приеме деламаида необходимо обеспечивать контролируемый прием дважды в день.

- **Эффективное лечение и мониторинг.** Эффективность и безопасность лечения должны тщательно наблюдаться согласно протоколу лечения.

- **Активный фармаконадзор и управление нежелательными реакциями.** Необходимо обеспечить меры активного фармаконадзора для того, чтобы своевременно выявить и должным образом управлять нежелательными реакциями и потенциальным взаимодействием ЛС. Схемы АРТ, содержащие ритонавир, могут вызвать небольшое удлинение интервала QTc. Вот почему при использовании деламаида необходимо обеспечить мониторинг ЭКГ и электролитов (особенно калия).

- **Информированное согласие:** Работники здравоохранения должны следовать должному процессу получения информированного согласия, обеспечив этим, что пациент: i) знает о том, что деламаид является новым ЛС; ii) понимает причину, почему ЛС предлагается для его лечения; и iii) принимает пользу и возможные угрозы от использования ЛС. Информированное согласие должно быть документировано и подписано пациентом.

**Абсолютные противопоказания:**

- Пациент не соглашается на лечение;
- Гиперчувствительность к препарату;
- Альбумин в крови <2,8 г/дал;
- Высокий риск сердечных осложнений. Пациент с интервалом QTc больше, чем 500 мс, или с анамнезом желудочковых аритмий, либо с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью.

### **Относительные противопоказания:**

- Пациенты младше 18 лет;
- Беременность;
- Кормящие матери. Неизвестно, проходит ли препарат в грудное молоко.

### **С осторожностью следует принимать деламанид:**

- У пожилых пациентов.
- При поражениях печени. Деламанид не требует коррекции у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности. Использование деламанида у людей с тяжелой формой печеночной недостаточности не исследовалось и поэтому требует осторожности.

- При почечной недостаточности. Менее 5% пероральной дозы деламанида выделяется с мочой. Почечная недостаточность легкой степени ( $50 \text{ мл/мин} < \text{CrCLN} < 80 \text{ мл/мин}$ ) не влияет на выведение деламанида и коррекция дозы у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности не требуется. Использование деламанида у людей с тяжелой формой почечной недостаточности, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, не исследовалось и поэтому требует осторожности.

- При совместном использовании с АРТ.

- При совместном использовании с ЛС, удлиняющими интервал QTc.

- При уровне калия в плазме крови, не соответствующем норме. Так как удлинение интервала QTc связано с гипокалиемией, и аритмии связаны с гипо- или гиперкалиемией, то при нарушениях на ЭКГ следует еще до начала лечения деламанидом откорректировать уровень калия в крови, и далее необходимо следить за его уровнем на протяжении всего лечения.

- У пациентов с ВТБ. Хотя пациенты с ВТБ не были включены в клиническое исследование деламанида, абсолютных противопоказаний для его использования у этой группы пациентов нет.

- При одновременном использовании с деламанидом: нет данных об одновременном использовании бедаквилаина с деламанидом. Учитывая короткий период полувыведения деламанида (38 часов), перед использованием бедаквилаина после деламанида стоит подождать пять дней до полного выведения деламанида.

- При приеме сильных ингибиторов/индукторов СYP3A. Учитывая, что степень влияния сильных индукторов (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) или сильных ингибиторов (кетоконазол, интраконазол, кларитромицин) СYP3A на безопасность, переносимость или эффективность деламанида не известна, следует заменить их на альтернативные до начала лечения деламанидом. Если одновременное

использование деламаида с сильными ингибиторами все же необходимо, то в период использования деламаида рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ.

#### **Длительность схем лечения, содержащих деламаид**

Деламаид используется на протяжении максимум 24 недели (6 месяцев) после начала лечения. Деламаид добавляют к стандартной схеме лечения ВОЗ, и общая длительность лечения не меняется. Деламаид никогда не добавляют в середине лечения. При возникновении показаний для деламаида назначается новый режим лечения.

#### **Дозировка деламаида**

Деламаид производится в таблетках по 50 мг. Деламаид следует принимать только в рекомендуемой дозе и в соответствии с предписанной частотой приема:

Деламаид 100 мг (2 таблетки по 50 мг) дважды в сутки, общая суточная доза 200 мг в сутки. Деламаид необходимо принимать семь дней в неделю на протяжении 24 недель вместе с другими ПТЛС второго ряда.

Деламаид можно принимать одновременно с другими ПТЛС второго ряда после еды. На данный момент не рекомендуется корректировать дозу при применении деламаида одновременно со слабыми ингибиторами цитохрома СYP3A4.

#### **Одновременное назначение с АРТ и другими ЛС**

Лекарственное взаимодействие деламаида и АРТ исследовалось в нескольких исследованиях на здоровых людях без ВИЧ-инфекции или ТБ. Деламаид (100 мг дважды в день) назначался вместе с тенофовиром (300 мг ежедневно) или лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг ежедневно) или эфавиренцом (600 мг ежедневно). Одновременное назначение деламаида с лопинавиром/ритонавиром незначительно усиливало действие деламаида и DM-6705, на примерно 25%. Деламаид не влиял на действие тенофовира, лопинавира или ритонавира. Одновременное назначение с эфавиренцем не влияло на концентрации ни деламаида, ни эфавиренца. Поэтому при применении деламаида с каким-либо из перечисленных ЛС коррекция дозы не требуется. Так как некоторые ЛС, используемые в схеме АРТ, могут вызвать удлинение интервала QTc, то при одновременном назначении АРТ необходимо обеспечить ежемесячный мониторинг ЭКГ, особенно в случае, если схема содержит ритонавир. Если у пациента, одновременно принимающего АРТ, деламаид отменяют из-за удлинения интервала QTc, то следует продолжить АРТ, исключая лишь случаи наличия опасных видов аритмий – в таких случаях следует отменить все ЛС, удлиняющие интервал QTc. Надо отметить, что опубликованных данных по использованию деламаида у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, пока нет. Однако,

учитывая явные преимущества, которые дает применение АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с РУ-ТБ, АРТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным пациентам, в том числе получающим деламаид. Предпочтительно использовать схемы АРТ с содержанием НИОТ. Если нет возможности отказаться от ИП, то рекомендуется делать частый мониторинг ЭКГ.

Эфавиренц является слабым индуктором ферментов Р450 и практически не влияет на деламаид при одновременном назначении.

Исследование на здоровых добровольцах выявило, что левофлоксацин в дозе 1000 мг и 1500 мг вызывает удлинение интервала QTc от 4,4 мс до 7,4 мс по сравнению с увеличением до 13,2 мс, вызванным моксифлоксацином в дозе 400 мг.

### **Мониторинг пациентов, принимающих деламаид**

Наиболее частыми (>10.0% пациентов) нежелательными реакциями при применении деламаида являются тошнота (38%), рвота (33%), и головокружение (30%). Другие важные нежелательные реакции - тревога, парестезии и тремор.

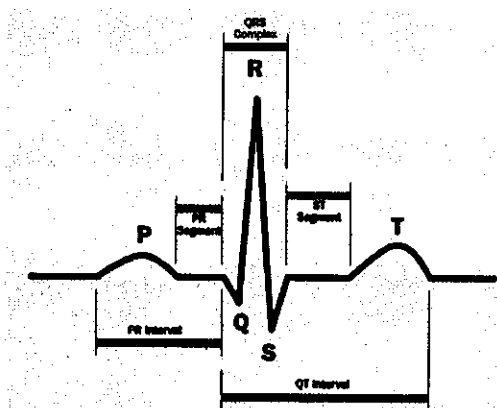
Удлинение интервала QTc наблюдалось среди пациентов, получающих деламаид, но клинические последствия данного явления на более широкой популяции пациентов не известны. Вот почему особое внимание нужно уделять тому, чтобы кардиотоксичные реакции были вовремя выявлены и адресованы. Менее частой, но потенциально серьезной реакцией, связанной с деламаидом, является гипоальбуминемия (особенно ниже 2,8 г/дал) и/или гипокалиемия, являющаяся основным фактором удлинения интервала QTc. Потому рекомендуется частый мониторинг уровня альбумина, электролитов крови, а также ЭКГ.

**Мониторинг интервала QTc.** Удлинение QTc может вызвать желудочковые аритмии (torsade de pointes) и привести к смерти. Поэтому необходимо проведение ЭКГ до начала лечения деламаидом и регулярно во время лечения. Интервал QT должен быть скорректирован с учетом сердцебиения (скорректированный QT обозначается как QTc). Для коррекции предпочтителен метод Фредерика (QTcF). Желательно для

мониторинга использовать аппараты ЭКГ, которые автоматически вычисляют интервал QTc. Если это не возможно, то ниже описан метод его вычисления.

### **Определение интервала QTc**

Интервал QT на ЭКГ измеряется от начала зубца Q до конца зубца T. Метод Фредерика по коррекции интервала QTc заключается в делении интервала QT на



кубический корень интервала между пиками двух последовательных зубцов R (RR) на ленте ЭКГ в секундах:

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

Если вычисленный интервал QT<sub>c</sub> не соответствует пределам нормы, то вычисление стоит повторить еще раз. Нормальный показатель интервала QT<sub>c</sub> равен или меньше чем 0,45 секунд (450 мс) у мужчин и 0,47 секунд (470 мс) у женщин.

#### **Частота мониторинга интервала QT<sub>c</sub> и ведение в случае удлинения интервала QT<sub>c</sub>**

ЭКГ следует сделать до начала лечения, и как минимум через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели после начала лечения деламанидом. Если в схеме лечения присутствуют и другие ЛС, удлиняющие интервал QT<sub>c</sub>, то ЭКГ стоит повторять ежемесячно.

Деламанид противопоказан пациентам с уровнем альбумином <2,8 г/дал. Уровень альбумина следует определять в начале и в течение лечения, а также корректировать его при необходимости. Парентеральное введение альбумина нельзя использовать для повышения уровня альбумина в крови. Дефицит альбумина восполняется пероральным приемом белков. Снижение интенсивности и распространенности воспаления во время лечения также приводит к нормализации уровня альбумина в крови.

Пациенты, которые начинают прием деламанида с показателем альбумина в сыворотке 2,9–3,4 г/дал или у которых наблюдается снижение альбумина в процессе лечения до указанного интервала, должны еженедельно обследоваться на ЭКГ до тех пор, пока уровень альбумина не нормализуется.

Необходимо определить в начале лечения и, при необходимости, скорректировать уровень калия, ионизированного кальция и магния в сыворотке крови. Уровень калия, магния и ионизированного кальция следует определять ежемесячно, пока пациент принимает деламанид.

Отклонения электролитов от нормы должны быть скорректированы. Чаще всего, низкие показатели обусловлены инъекционными ПТЛС.

При регистрации низкого уровня калия, необходимо незамедлительно принять меры по его коррекции и повторять исследование (ежедневно), чтобы убедиться, что уровень калия нормализуется. При низком уровне калия всегда следует проверять и по необходимости корректировать уровни магния и кальция. Имейте в виду, что у тяжелобольных низкий уровень кальция может быть клинически незначимым признаком гипоальбуминемии. Однако, для того, чтобы дифференцировать клинически значимую гипокальциемию, надо определять уровень ионизированного кальция.

При выявлении значительного удлинения интервала QTc (абсолютные показатели >450 мс у мужчин или >470 мс у женщин, или удлинения > 60 мс первоначально):

- Повторите ЭКГ для подтверждения удлинения интервала QTc;
- Проверьте уровень калия, магния и ионизированного кальция.

При отклонении от нормы откорректируйте их. Отмените делааманид и инъекционные ПТЛС до тех пор, пока электролиты не нормализуются;

- Если показатель интервала QTc остается выше нормы, но ниже 500 мс (и пациент стабилен, а электролиты в пределах нормы), то еженедельно повторяйте ЭКГ для подтверждения того, что интервал QTc стабилизировался.

- Если интервал QTc >500 мс (подтвержденный повторным ЭКГ), то отмените делааманид и все другие ЛС, удлиняющие интервал.

Делааманид и все другие ЛС, удлиняющие интервал QTc, нужно отменить, если у пациента диагностирована желудочковая аритмия. После отмены делааманида еженедельно повторяйте ЭКГ для подтверждения того, что интервал QTc нормализовался.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 6. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ  
ДИАГНОСТИКИ, МОНИТОРИНГА И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВТБ**

Клиническая форма ВТБ (шифр по МКБ 10)	Дополнительные методы диагностики или консультации	Периодичность мониторинга в процессе лечения	Дополнительные методы лечения
ТБ нервной системы, включая ТБ менингит (А 17.0)	<p>Спинальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости на МБТ, цитоз, клеточный состав, содержание белка, глюкозы, хлоридов</p> <p>Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга</p> <p>Консультация невролога, офтальмолога</p>	<p>1 раз в месяц до санации ликвора</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	Глюкокортикостероидная терапия
ТБ костей и суставов (А 18.0)	<p>Рентгенография (и/или КТ или МРТ) пораженной зоны</p> <p>Пункция полости сустава с биопсией и/или биопсия синовиальных оболочек (с исследованием отделяемого свищей, операционного материала, синовиальной жидкости на МБТ методом бактериоскопии и методом посева)</p> <p>Консультация врача-травматолога-ортопеда</p>	<p>1 раз в 2-3 месяца</p> <p>При наличии отделяемого из свищей – 1 раз в месяц</p> <p>По показаниям</p>	<p>Ортопедический режим, полная или частичная разгрузка сустава, позвоночника, гипсовая иммобилизация (по показаниям); оперативное лечение, пункция абсцессов, промывание свищей, пролежней, перевязки с антисептиками, массаж (по показаниям); симптоматическая терапия (по назначению соответствующих специалистов)</p>
ТБ мочеполовых органов (А 18.1)	<p>Трехкратный посев мочи, секрета предстательной железы, эякулята или менструальной крови (промывных вод влагалища) на МБТ</p> <p>Исследование мочи (мазков из влагалища) на вторичную и грибковую микрофлору, исследования мочи по Нечипоренко</p> <p>УЗИ (и по показаниям КТ) малого таза и/или органов брюшной полости</p> <p>Радиоизотопная ренография, ретроградная уретропиелография, почечная ангиография.</p>	<p>1 раз в месяц до абацеллирования, затем – 1 раз в 3 месяца</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	Оперативное лечение (по показаниям); симптоматическая и местная терапия (по назначению соответствующих специалистов)

	<p>Обзорная экскреторная урография.</p> <p>Гистеросальпингография.</p> <p>Раздельное диагностическое выскабливание или аспирационная биопсия эндометрия, кольпоскопия, биопсия шейки матки, гистероскопия, лапароскопия, лапаротомия.</p> <p>Цистоскопия (при подозрении на ТБ мочевого пузыря) с биопсией</p>	<p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	
<p>ТБ кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов (А 18.3)</p>	<p>Трехкратное исследование кала, промывных вод желудка и биоптата на МБТ методом микроскопии и посева</p> <p>УЗИ (КТ по показаниям) органов брюшной полости</p> <p>Эндоскопические исследования: фиброгастроуденоскопия, колоноскопия</p> <p>Лапароскопия с биопсией лимфоузлов или брюшины</p> <p>Консультация гастроэнтеролога</p>	<p>1 раз в месяц до получения отрицательного результата, затем – 1 раз в 3 месяца</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	<p>Симптоматическая и местная терапия (по назначению соответствующих специалистов)</p>
<p>ТБ глаз (А 18.3)</p>	<p>Специальные методы исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, гониоскопия, осмотр глазного дна фундус-линзой, при поражении задних частей глазного яблока и глазного нерва – когерентная томография сетчатки</p> <p>Консультация офтальмолога</p>	<p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	
<p>ТБ периферических лимфатических узлов (А 18.2)</p>	<p>Аспирационная и эксцизионная биопсия с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием</p> <p>УЗИ периферических лимфоузлов</p>	<p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	
<p>ТБ кожи и подкожной клетчатки (А 18.4)</p>	<p>Биопсия кожи или края язвы с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием</p> <p>Консультация дерматолога</p>	<p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	<p>Местное лечение по рекомендации дерматолога</p>
<p>ТБ перикарда (J 32.1)</p>	<p>Пункция перикарда (при наличии жидкости) и лабораторное исследование полученной жидкости</p> <p>УЗИ сердца</p> <p>Консультация кардиолога</p>	<p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	<p>Гормональная терапия: преднизолон 30-50 мг в сутки, оперативное лечение (по показаниям)</p>



<p>ТБ плевры (А 15.6; А 16.5)</p>	<p>Рентгенография (при необходимости КТ) органов грудной клетки</p> <p>Плевральная пункция для проведения биохимического анализа плевральной жидкости (концентрация белка, глюкозы, проба Ривольта, АДА, анализ клеточного состава, ЛДГ) и посева.</p> <p>Исследование АДА в сыворотке крови</p> <p>УЗИ плевральной полости</p> <p>Биопсия плевры с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием биопсийного материала</p>	<p>1 раз в 2 месяца, после нормализации рентгенограммы - по показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p> <p>По показаниям</p>	<p>Гормональная терапия: преднизолон 30-50 мг в сутки, при эмпиеме плевры – оперативное лечение</p>
-----------------------------------	--	---	---

## ПРИЛОЖЕНИЕ 7. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ И АДДИТИВНЫЕ ПРОФИЛИ ТОКСИЧНОСТИ АРТ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Токсичность	Антиретровирусное средство	ПТЛС	Комментарии
Кожная сыпь	ABC, NVP, EFV, D4T и др.	H, R, Z, ПАСК, Фторхинолоны, и др.	Рассмотрите ко-тримоксазол как причину высыпаний на коже, если пациент получает этот ЛС. Тиоацетон противопоказан при ВИЧ ввиду угрожающей для жизни сыпи
Периферическая нейропатия	D4T, ddI	Lzd, Cs, H, аминогликозиды, Eto/Pto, E	Избегать применения D4T и ddI в комбинации с Cs или Lzd по причине теоретически повышенной периферической невропатии. Если эти средства должны обязательно использоваться, и развивается периферическая невропатия, замените ЛС АРТ на менее нейротоксичный. При отмене линезолида периферическая нейропатия чаще всего проходит, но возможна и стойкая нейропатия. Информация по исходам невропатии зрительного нерва при отмене линезолида пока недостаточно изучена. Поэтому такое явление следует расценивать как показание для отмены линезолида. Пациенты, принимающие H, Cs или Lzd, должны профилактически получать пиридоксин
Токсичность для центральной нервной системы (ЦНС)	EFV	Cs, H, Eto/Pto фторхинолоны	Циклосерин может вызывать неврологические и психосоматические нежелательные реакции. Эфавиренц имеет высокую частоту нежелательных реакций на ЦНС (спутанность сознания, нарушение концентрации, деперсонализация, ненормальные сны, бессонница и головокружения) в первые 2-3 недели, что обычно проходит само по себе. Если эти эффекты сами не пройдут, подумайте о замене ЛС. В настоящее время данные об использовании EFV с Cs ограничены; совместное их использование является принятой практикой с частым мониторингом на предмет токсичности для ЦНС. Истинный психоз редко встречается при применении только EFV и чаще встречается при применении Cs
Депрессия	EFV	Cs, фторхинолоны, H, Eto/Pto	Тяжелая депрессия может наблюдаться у 2,4% пациентов, получающих EFV. Следует подумать о замене EFV, если разовьется тяжелая депрессия
Головная боль	AZT, EFV	Cs, Bdq	Исключите более серьезные причины головной боли, такие как бактериальный менингит, криптококковый менингит, токсоплазмоз ЦНС и т.п. Используйте обезболивающие ЛС (ибупрофен, парацетамол), также может помочь обильное питье. Головная боль на фоне AZT, EFV и Cs обычно проходит самостоятельно
Тошнота и рвота	RTV, D4T, NVP, и большинство	Eto/Pto, ПАСК, H, Bdq, Dlm, E, Z и др.	Упорная рвота и боль в области живота могут быть результатом развития лактацидоза и/или гепатита на фоне приема ЛС

	других		
Боль в области живота	Все препараты АРТ вызывают боль в области живота	Eto/Pto, ПАСК	Боль в животе является распространенной нежелательной реакцией, часто легкой степени; тем не менее, боль в животе может быть ранним симптомом тяжелых нежелательных реакций, таких как панкреатит, гепатит или лактацидоз
Панкреатит	D4T, ddl	Lzd	Избегайте совместного применения этих средств. Если ЛС вызывает панкреатит, следует отменить его permanently и в будущем не применять никаких ЛС, вызывающих панкреатит (D4T или ddl). Также рассмотрите наличие желчнокаменной болезни или употребление алкоголя как потенциальные причины панкреатита
Диарея	Все ингибиторы протеазы, ddl (буферная формула)	Eto/Pto, ПАСК, Фторхинолоны	Диарея является распространенной нежелательной реакцией. Также рассмотрите наличие оппортунистических инфекций как причины диареи, или <i>clostridium difficile</i> (причины псевдомембранозного колита)
Гепатотоксичность	NVP, EFV, все ингибиторы протеазы (RTV>другие ингибиторы протеазы), все NRTIs	H, R, E, Z, Bdq, ПАСК, Eto/Pto, Фторхинолоны	При тяжелой форме остановите как АРТ, так и противотуберкулезное лечение; далее восстановите лечение, начиная с противотуберкулезной терапии. Также рассмотрите ко-тримоксазол, как причину гепатотоксичности, если пациент принимает это ЛС. Также проверьте вирусные этиологии как причины гепатита (гепатиты А, В, С, и CMV)
Лактацидоз	D4T, ddl, AZT, ЗТС	Lzd	Если ЛС вызывает лактацидоз, замените его ЛС с меньшей вероятностью вызвать лактацидоз. Примечание: целью всегда должно быть раннее выявление и лечение гиперлактатемии для профилактики лактацидоза
Нефротоксичность	TDF (редко)	Аминогликозиды, Cm	TDF может вызвать поражение почек с характерными признаками синдрома Фанкони, гипофосфатемии, гипоурикемии, протеинурии, нормогликемической глюкозурии и, в некоторых случаях, острую почечную недостаточность. <b>Не применяйте TDF у пациентов, получающих аминогликозиды или Cm.</b> Если TDF абсолютно необходим, наблюдайте за креатинином в плазме (как минимум раз в 2 недели). Даже без одновременного применения TDF, ВИЧ-инфицированные пациенты подвергаются повышенному риску нефротоксичности на фоне приема аминогликозидов и Cm. Рекомендуется проводить частый мониторинг уровня креатинина и баланса электролитов каждые 1-3 недели. Дозы многих АРТ ЛС и ПТЛС нужно скорректировать с учетом почечной недостаточности
Почечнокаменная болезнь	IDV	Нет	Документально не было подтверждено никаких перекрестных профилей токсичности ЛС АРТ и ПТЛС в плане почечнокаменной болезни. Достаточное насыщение организма водой предупреждает развитие почечнокаменной болезни у пациентов, принимающих IDV. Если она развивается в период приема IDV, по возможности, замените его другим ИП

Нарушение водно-солевого (электролитного) баланса	TDF (редко)	Аминогликозиды, Cm	Диарея и/или рвота могут способствовать нарушениям электролитного баланса. Даже без одновременного применения TDF у ВИЧ-инфицированных пациентов повышен риск как нефротоксичности, так и нарушений электролитного баланса на фоне приема аминогликозидов и Cm
Подавление деятельности костного мозга	AZT	Lzd, R, Rfb, H	Регулярно выполняйте анализы крови (см. Главу 11). Замените AZT, если развивается подавление функции костного мозга. Линезолид может вызвать тромбоцитопению и анемию, хотя эти тяжелые и угрожающие жизни нежелательные реакции обратимы при отмене ЛС или уменьшении дозы (обычно с 600 мг ежедневно до 300 мг ежедневно). Гематологические токсические реакции наблюдаются реже при назначении данного ЛС один раз в день. Как альтернативу, подумайте о суспензии Lzd. Также рассматривайте как причину ко-тримоксазол, если пациент его принимает. Подумайте о подключении добавок фолиевой кислоты, в особенности при лечении ко-тримоксазолом
Неврит зрительного нерва	ddl	E, Eto/Pto (редко)	Полностью отмените ЛС, спровоцировавший неврит зрительного нерва, и замените его ЛС, не вызывающим такого состояния
Гиперлипидемия	Ингибиторы протеазы, EFV	Нет	Документально не подтверждено никаких перекрестных профилей токсичности ЛС АРТ и ПТЛС в отношении гиперлипидемии.
Липодистрофия	NRTIs (особенно D4T и ddl)	Нет	Документально не подтверждено никаких перекрестных профилей токсичности ЛС АРТ и ПТЛС в отношении липодистрофии
Дисгликемия (нарушение регулирования сахара в крови)	Ингибиторы протеазы	Gfx, Eto/Pto	ИП склонны вызывать инсулиновую устойчивость и гипергликемию. Eto/Pto склонны затруднять контроль уровня инсулина у диабетиков и могут привести к гипогликемии и недостаточному регулированию глюкозы
Гипотиреоз	D4T	Eto/Pto, ПАСК	Существует возможность перекрывающей токсичности, но свидетельства смешанны. Несколько исследований показывают субклинический гипотиреоз, вызванный некоторыми ЛС АРТ, в частности ставудином. ПАСК и Eto/Pto, в особенности в комбинации, часто могут вызывать гипотиреоз
Артралгия	Indinavir, Другие ингибиторы протеазы	Z, Bdq	ИП могут вызвать артралгию. Были случаи более тяжелой ревматологической патологии. Артралгии часто наблюдаются при приеме Z и являются наиболее частой нежелательной реакцией (>10%) в контролируемых клинических исследованиях с применением Bdq
Удлинение QT	АРТ препараты могут вызвать удлинение интервала QT	Bdq, Dlm, Mfx, Gfx, Cfz, Lfx, Ofx	Вероятно, что ЛС АРТ вызывают удлинение интервала QTc у людей живущих с ВИЧ (ЛЖВ), но данные довольно скудны. Взаимодействие ЛС АРТ с другими ПТЛС второго ряда в плане удлинения QTc не изучено

*Примечание: ЛС, указанные жирным текстом, сильнее ассоциированы с токсическими явлениями*

# ПРИЛОЖЕНИЕ 8. ОБРАЗЕЦ РАМОЧНОГО КОНТРАКТА С ПАЦИЕНТОМ С ТБ

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ БОЛЬНИЦА

Я, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ г. рождения, Проживающий \_\_\_\_\_ понимаю, что туберкулез, которым я болею, является инфекционным заболеванием, опасным для моей жизни и заражения окружающих, в первую очередь, членов семьи. Мне также известно, это заболевание можно излечить, если регулярно без перерывов принимать лекарства, назначенные врачом. Я также понимаю, что нерегулярный прием лекарств вызовет развитие у возбудителя туберкулеза устойчивости к ним, и туберкулез будет прогрессировать.

Я обязуюсь:

Ежедневно принимать лекарства, назначенные лечащим врачом, под наблюдением медицинского персонала.

Выполнять все необходимые медицинские процедуры, такие как рентгенографическое обследование, анализ крови и мокроты.

Выполнять все требования санитарно-эпидемического режима в туберкулезном учреждении.

Не прерывать начатый курс лечения.

Не употреблять алкогольные напитки и не курить во время противотуберкулезного лечения.

Объективно информировать медицинский персонал о своем самочувствии в период лечения.

Не уходить из расположения стационара.

Дата: \_\_\_\_\_ Подпись: \_\_\_\_\_

Лечащий врач: \_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ 9. ОБРАЗЕЦ РАМОЧНОГО КОНТРАКТА С ПАЦИЕНТОМ С РУ-ТБ

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ БОЛЬНИЦА

Я, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ г. рождения, проживающий \_\_\_\_\_

понимаю, что форма туберкулеза, которой я болею, характеризуется устойчивостью к основным противотуберкулезным лекарственным средствам и является заболеванием, опасным для моей жизни и заражения окружающих, и я могу излечиться, если буду ежедневно и без перерывов принимать все лекарства, назначенные врачом. Мне также известно, что успех в лечении может быть достигнут только при длительном (до 2-х лет) приеме лекарств, хотя при этом может наблюдаться их побочное действие. Я также понимаю, что лечение является дорогостоящим, но будет предоставлено мне бесплатно. Я понимаю, что лечение может быть прекращено, если я буду нарушать его.

Я обязуюсь:

Ежедневно принимать лекарства, назначенные лечащим врачом, под наблюдением медицинского персонала.

Выполнять все необходимые медицинские процедуры, такие как рентгенографическое обследование, анализ крови и мокроты.

Выполнять все требования санитарно-эпидемиологического режима в туберкулезном учреждении.

Не прерывать начатый курс лечения.

Не употреблять алкогольные напитки и не курить во время противотуберкулезного лечения.

Объективно информировать медицинский персонал о своем самочувствии в период лечения.

Не уходить из расположения стационара.

Дата: \_\_\_\_\_ Подпись: \_\_\_\_\_

Лечащий врач: \_\_\_\_\_

# ПРИЛОЖЕНИЕ 10. ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА ЛЕЧЕНИЕ НОВЫМИ ПТЛС

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии

ИН пациента \_\_\_\_\_

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

Я, \_\_\_\_\_,

(фамилия, имя, отчество полностью) \_\_\_\_\_ (год рождения) \_\_\_\_\_  
паспорт: серия \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_ выдан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

(кем выдан)

проживающий по адресу \_\_\_\_\_

внимательно ознакомился с правилами проведения когортного мониторинга безопасности и эффективности бедаквилина/деламанида, используемого для лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Мне понятны условия участия в когортном мониторинге и я выражаю добровольное согласие на прием бедаквилина («Сиртуро», таблетки 100 мг, производства KemwellBiopharmaPvtLtd, Индия)/деламанида и участие в когортном мониторинге безопасности и эффективности бедаквилина/деламанида в составе комбинированной противотуберкулезной терапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Я получил полное объяснение врача, который выполняет когортный мониторинг \_\_\_\_\_ относительно целей и продолжительности когортного мониторинга, в также ожидаемого действия мониторируемого лекарственного средства.

Я предупрежден о том, что в процессе когортного мониторинга не исключено развитие каких-либо нежелательных эффектов, связанных с применением мониторируемого лекарственного средства.

Я предупреждена о том, что для бедаквилина/деламанида не получены данные, подтверждающие его безопасность при воздействии на плод в случае наступления беременности. Я осознала, что на протяжении всего периода лечения мною должны регулярно использоваться высокоэффективные контрацептивные средства с целью предупреждения развития беременности. К высокоэффективным методам контрацепции (применяемым регулярно и правильно) относятся следующие: гормональные имплантаты/пластыри, инъекционные гормоны, пероральные гормональные контрацептивы, внутриматочные системы, одобренное шеечное кольцо, выполненная двусторонняя овариэктомия, гистерэктомия или двусторонняя перевязка маточных труб, истинное воздержание от половой жизни, либо вазэктомия у партнера. Я предупреждена о том, что должна немедленно уведомить врача-исследователя в случае, если подозреваю возникновение беременности.

Я получил возможность задать любые интересующие меня вопросы в отношении всех аспектов когортного мониторинга доктору, ответственному за мое лечение. Я понял все рекомендации и в меру своих знаний усвоил полученную информацию.

Я согласен, чтобы врач, выполняющий мониторинг, обратился к моему лечащему врачу и уведомил о моем участии в когортном мониторинге. Я разрешаю моему лечащему врачу сообщить в конфиденциальном порядке о состоянии моего здоровья, перенесенных заболеваниях и вредных привычках врачу, выполняющему мониторинг.

Я согласен выполнять инструкции, получаемые в течении когортного мониторинга, добросовестно сотрудничать с врачом, ответственным за мое лечение, и немедленно сообщать ему о любого рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего

самочувствия и информировать его обо всех неожиданных и необычных симптомах, когда бы они не возникли.

Меня проинформировали, что мое имя, адрес и все сведения о состоянии моего здоровья будут храниться в секрете и могут быть переданы только в Министерство здравоохранения Республики Беларусь или в организацию, ответственную за проведение когортного мониторинга.

Я извещен о том, что имею полное право в любой момент прекратить свое участие в когортном мониторинге без необходимости обосновывать свое решение.

Мне была предоставлена копия данного информированного согласия. Я согласен принимать бедаквилин/деламанид для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и участвовать в когортном мониторинге безопасности и эффективности бедаквилина/деламанида в составе комбинированной противотуберкулезной терапии при лечении пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Пациент: \_\_\_\_\_ Подпись: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

Подтверждаю, что подробно объяснил сущность, цели и возможные риски данного лечения пациенту.

Врач, ответственный за мониторинг: \_\_\_\_\_ Подпись: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

Подтверждаю, что мною засвидетельствовано внимательное ознакомление пациента с информированным согласием, возможность задать вопросы, подробное объяснение врача и добровольное подписание пациентов информированного согласия.

Врач, ответственный за лечение: \_\_\_\_\_ Подпись: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_



## ПРИЛОЖЕНИЕ 11. ПРАВИЛА СБОРА И ТРАНСПОРТИРОВКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Для бактериологического подтверждения ТБ чаще всего материалом исследования является мокрота, но исследовать можно и промывные воды бронхов, промывные воды желудка, различные аспираты, спинномозговую жидкость, мочу, образцы из лимфатического узла, костного мозга, операционный и биопсийный материал и т.д.

### ПРАВИЛА СБОРА МОКРОТЫ

Процедура сбора мокроты осуществляется в специально оборудованном помещении (наличие приточно-вытяжной или вытяжной вентиляции, бактерицидных облучателей, ультразвуковых ингаляторов) или на улице.

Добейтесь взаимопонимания с пациентом и объясните ему, для чего необходимо провести исследование мокроты. Расскажите пациенту, что следует откашливать мокроту из глубоких отделов легких. Объясните пациенту, что он не должен собирать слюну или носоглоточную слизь.

Проинструктируйте пациента, чтобы он прополоскал рот перед сдачей мокроты для удаления из полости рта остатков пищи и контаминирующих бактерий.

Для получения мокроты из глубоких отделов легких пациент должен:

– сделать два глубоких вдоха, задержать дыхание на несколько секунд после каждого вдоха и затем медленно выдохнуть;

– вдохнуть в третий раз и с силой выдохнуть воздух;

– вдохнуть еще раз и затем покашлять.

После появления продуктивного кашля пациент должен поднести к губам контейнер и аккуратно сплюнуть в него мокроту. Для исследования необходимо получить достаточное количество мокроты (3-5 мл), содержащей плотные гнойные частицы, а не слюну.

Мокрота бывает густой и слизистой или жидкой с частицами некротических тканей из пораженных участков легких. Цвет мокроты может быть грязно-белым или грязновато-светлозеленым. Мокрота с кровью имеет красный или коричневый цвет.

Жидкая прозрачная слюна или выделения из носоглотки не являются мокротой и имеют небольшую ценность в диагностике туберкулеза.

Если мокроты собрано недостаточно, попросите пациента покашлять еще, чтобы получить образец достаточного объема. Надо помнить о том, что многие пациенты не в состоянии собрать мокроту в течение нескольких минут. Необходимо дать им достаточно времени и дождаться действительно глубокого кашля.

Если мокроту получить не удалось, контейнер считается использованным и утилизируется в соответствии с инструкцией. В случае отсутствия мокроты у пациента следует провести раздражающую ингаляцию.

Проверьте, чтобы контейнер был плотно закрыт и промаркирован на стенке, а не на крышке.

Поставьте контейнер в бикс для транспортировки в лабораторию. Вымойте руки в перчатках с мылом.

Если следующая порция мокроты будет собираться пациентом самостоятельно дома, дайте пациенту новый контейнер и объясните, что важно собрать мокроту утром, как только он проснется.

Покажите пациенту, как следует плотно закрыть контейнер.

Объясните пациенту, куда он должен доставить мокроту.

Образцы мокроты или контейнеры с любым биологическим материалом должны быть доставлены в лабораторию в течение суток в специальных контейнерах для транспортировки. Если образцы невозможно доставить в лабораторию в тот же день, их следует держать в холодильнике или транспортировочном контейнере с холодовым элементом в течение не более двух суток, в летний период с добавлением консерванта цитилпиридинхлорида 1%. Использование консерванта необходимо для обеспечения жизнеспособности МБТ, с учетом транспортировки образцов из периферии до посевных

лабораторий. При добавлении цитилпиридинхлорида нет необходимости помещения проб в холодильник. В случае несохранения мокроты, ее собирают повторно.

Сбор материала для диагностики ТБ, его хранение и транспортировка

Исследуемый материал	Сбор материала	Посуда	Количество	Транспортировка Время от взятия материала	Хранение (при необходи- мости)
1	2	3	4	5	6
Мокрота	Пациент прополаскивает рот и откашливает мокроту 3-5 раз	Стерильный контейнер для мокроты	3-5 мл	1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 1-3 дня
Индукцированная мокрота	Пациент ингалирует стерильный гипертонический раствор соли с использованием ультразвукового ингалятора	Стерильный контейнер для мокроты	3-5 мл	1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 1-2 дня
Промывные воды желудка (для детей)	До процедуры нельзя принимать пищу в течение 12 ч. Пациенту дают выпить 200 мл дистиллированной воды, после чего в желудок вводят зонд и отсасывают содержимое желудка в стерильную пробирку. Детям после сна вводят назогастральный зонд и отсасывают 2-5 мл содержимого желудка, если содержимое желудка не удается получить, вводят 5-10 мл физраствора, который потом отсасывают, к образцу добавляют 8% содовый раствор в соотношении 1:1.	Стерильная пробирка	Весь материал	30 мин, если не проведена нейтрализация кислотности желудочного сока	Немедленная отсылка в лабораторию
Моча	Пациент подмывается с мылом, нельзя использовать дезинфицирующие средства	Стерильный контейнер	50-100 мл	1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 24 ч.
Плевральные и иные пунктаты	Проводят плевральную или иную пункцию	Стерильная пробирка	5-10 мл	Сразу после сбора	Холодильник +2-+8°C 24 ч.
Ликвор	Люмбальная пункция	Стерильная пробирка	> 5 мл	Сразу после сбора, в течение 15 мин	Холодильник +2-+8°C 1-2 ч.
Кал	Деревянной или стеклянной палочкой берут материал из кала или из прямой кишки	Стерильная пробирка	1 г	1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 24 ч.

Кровь	Берут кровь из вены (место забора крови дезинфицируют 70% спиртом)	Стерильная пробирка с гепарином или пробирка со специальной средой	3 мл	1-2 ч.	Гемокультиватор +37°C 24 ч.
Гнойное отделяемое, менструальная кровь	Берут материал стерильным шприцем или тампоном и помещают в стерильную пробирку	Стерильная пробирка	1-5 мл	1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 24 ч.
Операционный и биопсийный материал	Для исследования берут кусочек ткани из стенки патологического образования	Стерильная посуда		1-2 ч.	Холодильник +2-+8°C 1-2 дня

**ПРИЛОЖЕНИЕ 12. МЕТОДЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВОЗ ДЛЯ  
ДИАГНОСТИКИ ТБ И ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Процедура или тест	Описание	Время выполнения исследования	Комментарии
Микроскопия мазка	Микроскопия по Циль-Нильсену	24 часа	Отсутствие видоспецифичности. Нельзя отличить живые КУБ от неживых. Нельзя определить лекарственную чувствительность
Посев на плотной среде	Питательная среда Левенштейна-Йенсена (Л-Й)	В среднем 3 недели для КУБ+ образцов, 4-8 недель для КУБ- образцов.	Питательная среда на основе яиц. Количественное определение МБТ. Допустимый уровень контаминации – 3-5%.
Посев на жидкой среде в автоматизированной системе	Коммерческая тестовая система ВАСТЕС MGIT 960	8-10 дней для КУБ+ образцов и 2-6 недель для КУБ- образцов.	Допустимый уровень контаминации – 8-10%. Высеваемость на жидкой среде на 10-20% выше, чем на плотной среде.
Фенотипический ТЛЧ к ПТЛС	Плотная среда Л-Й	4-6 недель после получения положительного посева (не прямой ТЛЧ)	Яичная среда. Необходимо проведение ТЛЧ как минимум к изониазиду и рифампицину. Определяется чувствительность к ПТЛС 1 и 2 рядов. Рекомендуемые критические концентрации указаны в таблице <sup>а</sup> .
	Жидкая среда MGIT	1-3 недели после получения положительного посева (не прямой ТЛЧ)	
Молекулярно-генетическое исследование	Хpert MTB/RIF - ПЦР, в реальном времени, позволяет выявить ДНК МБТ и мутации в гене groB, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину	2 часа (время выполнения теста)	Хpert MTB/RIF можно использовать на всех уровнях лабораторной сети. Приемлемый уровень ошибок <3%.
	LPA MTBDRplus и MTBDRsl - амплификация и обратная гибридизация на стрипе LPA позволяет определить ДНК МБТ	1-2 дня (время выполнения теста)	MTBDRplus и MTBDRsl 2-й версии можно использовать для

	и устойчивость к изониазиду, рифампицину, инъекционным ПТЛС и фторхинолонам		образцов мокроты вне зависимости от результата микроскопии
Быстрые идентификацион-ные тесты	Иммунохроматографический тест	15 минут (время выполнения теста)	Позволяет выявить белок МРТ64, специфичный для <i>M. tuberculosis complex</i> (МТС) в культуре, выросшей на плотной и/или жидкой среде

**ПРИМЕЧАНИЕ 13. КРИТИЧЕСКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЛЯ ТЛЧ  
К ПТЛС ПЕРВОГО И ВТОРОГО РЯДА**

ПТЛС	Стандартный ТЛЧ (среда)	Критические концентрации для ТЛЧ (µг/мл)	
		Л-Й	MGIT
Изониазид	Плотная, жидкая	0.2	0.1
Рифампицин	Плотная, жидкая	40.0	1.0
Этамбутол	Плотная, жидкая	2.0	5.0
Пиразинамид	Жидкая	-	100.0
Стрептомицин	Плотная, жидкая	4.0	1.0
Канамицин	Плотная, жидкая	30.0	2.5
Амикацин	Плотная, жидкая	30.0	1.0
Капреомицин	Плотная, жидкая	40.0	2.5
Офлоксацин	Плотная, жидкая	4.0	2.0
Левифлоксацин	Плотная, жидкая	-	1.5
Моксифлоксацин	Плотная, жидкая	-	0.5/2.0
Гатифлоксацин	Плотная	-	-
Этионамид	Плотная, жидкая	40.0	5.0
Протионамид	Плотная, жидкая	40.0	2.5
Циклосерин	Плотная	30.0	-
ПАСК	Плотная, жидкая	1.0	4.0
Клофазимин	Жидкая	-	-
Амоксициллин/клавунат	-	-	-
Линезолид	Жидкая	-	1.0

## ПРИЛОЖЕНИЕ 14. УПРАВЛЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ РЕСУРСАМИ В ЛАБОРАТОРНОЙ СЕТИ

Очень важно планировать и реализовывать меры для обеспечения должного кадрового потенциала, снижения текучести кадров и безопасных условий труда, соответствующего выполняемой рабочей нагрузке.

**Оптимальная ежедневная рабочая нагрузка на одного лаборанта (для перечисленной работы нужно 4-5 чел.) для эффективного выполнения лабораторных исследований**

Процедура	Количество исследований
Световая микроскопия	20-25
Флюоресцентная микроскопия	40-50
Посев (на жидкой/твердой среде, включая обработку образцов)	20-40
ТЛЧ (с использованием жидких сред)	10-20
ТЛЧ (с использованием плотных сред)	10-20
MTBDRplus, MTBDRs/	12-24
Xpert MTB/RIF (четырёх модульный прибор)	12-16*

\* при использовании прибора с 4-мя модулями

## ПРИЛОЖЕНИЕ 15. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО ИХ КУПИРОВАНИЮ

<i>Нежелательная реакция (вероятная причина)</i>	<i>Стратегия лечения</i>	<i>Мероприятия</i>
Сыпь, аллергические реакции и анафилаксия (любой препарат)	<p>1. При серьезных аллергических реакциях приостанавливается все лечение до исчезновения реакции. При анафилаксии действуют в соответствии со стандартным протоколом неотложных состояний.</p> <p>2. Исключаются другие вероятные причины кожной аллергической реакции (чесотка или другие внешние агенты).</p> <p>3. При небольших кожных реакциях различные средства могут помочь продолжить лечение, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигистаминные ЛС.</li> <li>• Гидрокортизоновый крем при локальной сыпи.</li> <li>• Если другие методы не помогают, то возможно назначение преднизона в малой дозе от 10 до 20 мг в день в течение нескольких недель.</li> <li>• Фототоксичность можно уменьшить, используя солнцезащитные средства.</li> <li>• Сухость кожи может вызвать зуд (особенно у пациентов с диабетом), и в таком случае рекомендуется обильное использование увлажняющих лосьонов. Сухость кожи является частой и значительной проблемой при использовании клофазимина.</li> </ul> <p>4. Когда сыпь пройдет, по одному возобновляются ПТЛС, последним в схему добавляется ЛС, вероятно вызвавшее сыпь. Если ЛС, вызвавшее сыпь, известно, то не следует возобновлять его прием, если возможно составить эффективную схему, используя другие ПТЛС.</p> <p>5. Приостанавливается использование ЛС, вызвавшего серьезную реакцию.</p>	<p>1. Необходимо тщательно собрать анамнез предыдущих аллергических реакций на ЛС. Любая известная аллергическая реакция на ЛС должна быть зафиксирована в лечебной карте.</p> <p>2. Внезапные приливы (покраснение лица) могут развиваться как реакция на рифампицин или пипразинамид. Они обычно легкой степени и со временем проходят самостоятельно. В данном случае могут быть использованы антигистаминные средства. Горячие приливы, зуд и сердцебиение могут быть вызваны изониазидом, едой содержащей тирамин (сыр, красное вино). Если такое случается, то посоветуйте пациенту избегать подобную пищу.</p> <p>3. Любое ЛС может вызвать крапивницу. Чтобы определить какое ЛС является причиной явления, возобновляйте их прием в схеме по одному. В случае с крапивницей можно использовать методы десенсибилизации.</p> <p>4. Если какое-либо ЛС вызвало анафилаксию или синдром Стивенса-Джонсона, его больше никогда не стоит применять у данного пациента.</p>
Тошнота и рвота (Eto, Pto, PAS, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm)	<p>1. Оцениваются опасные признаки, такие как дегидратация, нарушения электролитов и гепатит. Если есть показания, то назначается регидратационная терапия и коррекция нарушения электролитного баланса. Если в рвотных массах присутствует кровь, то проверяется гемоглобин и проводится лечение возможных кровоточащих язв.</p> <p>2. Применяется пошаговый подход к лечению тошноты и рвоты.</p> <p>• Фаза 1: Коррекция ЛС без уменьшения суточной дозы:</p>	<p>1. Тошнота и рвота наблюдаются почти у всех пациентов в первые недели лечения, и обычно проходят со временем либо после корректирующей терапии. В некоторых случаях, хотя бы в начале лечения, тошноту надо перетерпеть.</p> <p>3. При тяжелой рвоте необходимо проверить креатинин и электролиты. При необходимости назначайте</p>



	<p>– Прием Eto/Pto ночью.</p> <p>– Прием Eto или PAS два или три раза в день.</p> <p>– Небольшой перекус (печенье, хлеб, рис, чай) перед приемом ПТЛС.</p> <p>– Прием PAS через два часа после других ПТЛС.</p> <p><b>Фаза 2: Назначение противорвотных ЛС:</b></p> <p>– Метоклопрамид 10 мг за 30 минут до ПТЛС.</p> <p>– Ондансетрон 8 мг за 30 минут до ПТЛС и повторно через восемь часов. Ондансетрон можно использовать отдельно или вместе с метоклопрамидом. (если нет ондансетрона, то можно использовать прометазин) При стойкой тошноте назначают 24 мг за 30 минут до приема ПТЛС.</p> <p><b>Фаза 3: Снижение дозы предполагаемого ЛС на одну весовую категорию, если это возможно без вреда для эффективности схемы. Необходимость в полной отмене ЛС возникает редко.</b></p>	<p>инфузионную терапию.</p> <p>3. Другой стратегией является остановка приема ПТЛС, вызвавшего реакцию, на два или три дня, а далее возобновить его прием, постепенно повышая дозу.</p> <p>4. Ондансетрон является антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT<sub>3</sub> и обладает сильным антиэмическим действием. Ондансетрон удлиняет интервал QTc, и поэтому не используйте его вместе с бедаквилином и деламанидом.</p> <p>5. Возможно назначение малых доз анксиолитических средств (диазепам 5 мг) за 30 минут до приема ПТЛС.</p>
<p>Гастрит и боль в животе (PAS, Eto, Pto, Cfz, FQs, H, E, and Z)</p>	<p>1. Боль в животе может быть связана с серьезными НР, такими как панкреатит, лактацидоз и гепатит. При подозрении на одно из них необходимо провести лабораторное исследование для подтверждения и приостановки приема ЛС вызвавшего данное явление.</p> <p>2. Если симптомы связаны с гастритом (жжение в области эпигастрия или дискомфорт, горечь во рту, связанная с рефлюксом) необходимо начать лечение блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин 150 мг дважды в день или 300 мг раз в день), либо блокаторы протонной помпы (омепразол 20 мг раз в день). Не следует использовать антациды, так как они снижают всасываемость фторхинолонов.</p> <p>3. При сильной боли в животе прием вызвавшего реакцию ЛС приостанавливается на короткий срок (от одного до семи дней).</p> <p>4. Снижается доза или приостанавливается прием ЛС, вызвавшего реакцию.</p>	<p>1. Тяжелый гастрит, проявившийся в виде крови в рвотных массах или стуле, всегда необходимо лечить для того, чтобы сохранить приверженность пациента к лечению.</p> <p>2. Если необходимо использовать антациды, их надо назначать так, чтобы они не нарушали всасывание фторхинолонов (за два часа или через три часа после ПТЛС).</p> <p>3. Приостанавливается прием нестероидных противовоспалительных средств.</p> <p>4. Проводится диагностика инфекции <i>Helicobacter pylori</i> и соответствующее лечение.</p> <p>5. Тяжелые абдоминальные симптомы отмечались при применении клофазимина. Хотя такие сообщения редки, при их проявлении необходимо остановить прием клофазимина.</p>
<p>Диарея и/или метеоризм (PAS, Eto/Pto)</p>	<p>1. Больного следует поощрять перетерпеть незначительный жидкий стул и метеоризм.</p> <p>2. Назначается обильное питье.</p>	<p>1. Рассмотреть другие возможные причины диареи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Псевдомембранозный колит, связанный с антибиотиками</li> </ul>

	<p>3. Лечение неосложненной диареи (без крови в стуле и без лихорадки) лоперамидом 4 мг перорально и далее по 2 мг после каждого жидкого стула, максимум до 10 мг в течение 24 часов.</p> <p>4. Проверка электролитов в сыворотке (особенно калия) и статуса дегидратации, если диарея тяжелая.</p> <p>5. Лихорадка и диарея и/или кровь в стуле, могут быть вторичными симптомами, а не просто нежелательными реакциями ПТЛС.</p>	<p>широкого действия (например: фторхинолонами), является серьезным и угрожающим жизни явлением. Лихорадка, кровавая диарея, интенсивная боль в животе и лейкоцитоз являются признаками возможного псевдомембранозного колита.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Необходимо рассмотреть возможность наличия и лечения паразитов или передающихся с водой патогенов.</li> <li>•Непереносимость лактозы, особенно, если пациенту в больнице давали пищу, которая обычно не входит в его рацион.</li> </ul> <p>2. Лоперамид можно использовать у детей старше двух лет.</p>
<p>Гепатит (Z, H, R, Pto/Eto, и PAS)</p>	<p>1. Если ферменты повышены более чем в пять раз по сравнению с нормальными показателями, следует остановить прием всех гепатотоксичных ЛС и продолжать лечение как минимум тремя ПТЛС без такого побочного эффекта (например, инъекционные ЛС, фторхинолоны и циклосерин). Если гепатит ухудшается или не улучшается на фоне лечения этими ЛС, то все лечение останавливается.</p> <p>2. Следует исключить или лечить другие вероятные причины гепатита (наиболее частые причины - это вирусный и алкогольный гепатиты).</p> <p>3. Наиболее вероятный ПТЛС больше не назначается. Прием оставшихся ПТЛС возобновляется по одному, начиная с менее гепатотоксичного, на фоне мониторинга функции печени посредством исследования ферментов каждые три дня.</p>	<p>1. Следует уточнить наличие лекарственного гепатита в анамнезе и исключить вызвавшие его ЛС из будущих схем.</p> <p>2. Исключить вирусный гепатит А, В и С.</p> <p>3. Исключить прием алкоголя.</p> <p>4. Обычно лекарственный гепатит проходит самостоятельно при приостановке приема вызвавшего его ЛС.</p>
<p>Артралгия (Z, Bdq, фторхинолоны)</p>	<p>1. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами (индометацин 50 мг дважды в день или ибупрофен от 400 мг до 800 мг трижды в день).</p> <p>2. Снижение дозы предполагаемого ЛС, вызвавшего явление (обычно пипразинамид), если это возможно без угрозы для эффективности схемы лечения.</p> <p>3. Отмена ПТЛС, вызвавшего явление, если это возможно без угрозы для эффективности схемы лечения.</p>	<p>1. Симптомы артралгии обычно со временем проходят самостоятельно.</p> <p>2. У пациентов, принимающих пипразинамид, может быть повышенный уровень мочевой кислоты.</p> <p>3. При покраснении, припухлости и повышении температуры в области сустава необходимо исследовать пунктат для дифференциальной диагностики подагры,</p>

		инфекционного или аутоиммунного заболевания.
Тендонит и разрыв сухожилия (фторхинолоны)	<p>1. Если возникает значительное воспаление сухожилий или их оболочек, то:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Приостанавливается прием фторхинолонов.</li> <li>•Назначаются нестероидные противовоспалительные ЛС (ибупрофен 400 мг четырежды в день).</li> <li>•Проводится фиксация сустава.</li> </ul> <p>2. Если отмена фторхинолона приведет к ослаблению схемы, то следует:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Сократить дозу.</li> <li>•Обеспечить фиксацию сустава.</li> <li>•Обсудить с пациентом возможность разрыва сухожилия, а также риски и пользу от продолжения лечения фторхинолонами.</li> </ul>	<p>1. Разрыв сухожилия чаще встречается среди пациентов, принимающих фторхинолоны и начавших новый вид физической активности, а также у пожилых и страдающих диабетом.</p> <p>2. Разрыв сухожилия довольно редкое явление у пациентов, получающих фторхинолоны в схеме лечения МЛУ-ТБ.</p>
Нарушения электролитов: гипокалиемия и гипомагниемия (Сm, Кm, Am, S)	<p>1. Измерение уровня калия.</p> <p>2. Если уровень калия низкий, измерение уровня магния и кальция.</p> <p>3. При необходимости проводится коррекция электролитного баланса. Пероральные электролиты следует назначать отдельно от фторхинолонов, чтобы не нарушить их всасывание.</p>	<p>1. В случае тяжелой гипокалиемии, следует рассмотреть возможность госпитализации.</p> <p>2. Амилорид 5–10 мг ежедневно, или спиронолактон 25 мг ежедневно могут снизить уровень потери калия и магния.</p> <p>3. Пероральный калий может вызвать значительную тошноту и рвоту. Пероральный магний может вызвать диарею.</p>
Нефротоксичность (S, Кm, Am, Cm)	<p>1. Приостанавливается прием ПТЛС, вероятно вызвавшего эффект.</p> <p>2. Если в схеме использовался аминогликозид, он заменяется на капреомицин.</p> <p>3. Рассматривается возможность других причин (нестероидные противовоспалительные средства, диабет, другие ЛС, дегидратация, застойная сердечная недостаточность, обструкция мочевыводящих путей и т.д.) и их лечение.</p> <p>4. Наблюдение за уровнем креатинина (и электролитов) каждые 1-2 недели.</p> <p>5. Инъекционный ЛС назначается 2-3 раза в неделю, если ЛС важен для лечения и пациент может его переносить. Если креатинин продолжает подниматься, несмотря на прием два/три раза в неделю, то инъекционный ЛС отменяется.</p> <p>5. Доза всех ПТЛС корректируется в соответствии с клиренсом креатинина.</p>	<p>1. Диабет или заболевания почек в анамнезе не являются противопоказанием для назначения указанных здесь ЛС, хотя эти пациенты могут иметь высокий риск развития почечной недостаточности.</p> <p>2. Почечная недостаточность может быть постоянной.</p>
Вестибулярные расстройства: звон в ушах и головокружение (S,	<p>1. При возникновении ранних симптомов вестибулярной токсичности снижается дозировка инъекционного ЛС до двух/трех раз в неделю. Также</p>	<p>1. Следует еженедельно спрашивать пациента о наличии звона в ушах и головокружении.</p>

<p><b>Km, Am, Cm, Cs, FQs, H Eto, Lzd</b></p>	<p>аминогликозид заменяется на капреомицин.  3. Если после указанной выше корректировки продолжается звон в ушах, то прием инъекционных ЛС отменяется.</p>	<p>2. Чувство заложенности в ушах и звон, являются ранними признаками вестибулярной токсичности.  3. Определенные нарушения равновесия могут быть вызваны Cs, фторхинолонами, Eto/Pto, INH или линезолидом. Некоторые клиницисты предпочитают остановить все ЛС на несколько дней для того, чтобы определить, связаны ли симптомы с приемом лекарств. Обычно симптомы вестибулярной токсичности не проходят после приостановки приема ЛС.</p>
<p><b>Потеря слуха (S, Km, Am, Cm, Clr)</b></p>	<p>1. Необходимо зарегистрировать потерю слуха и сравнить с показателями аудиограммы в начале лечения.  2. Если регистрируются ранние симптомы потери слуха, прием инъекционного ЛС назначается два/три раза в неделю. Также аминогликозид заменяется на капреомицин.  3. Если, несмотря на корректировку дозы потеря слуха продолжается, то инъекционный ЛС отменяется.</p>	<p>1. Пациенты, которые уже получали аминогликозиды, могут изначально иметь плохой слух. Таким пациентам необходимо сделать аудиометрию в начале лечения МЛУ-ТБ.  2. Потеря слуха почти всегда постоянная. Продолжение инъекционного ПТЛС, несмотря на признаки потери слуха, почти всегда приводит к глухоте.  3. Хотя средства для усиления слуха малопригодны ототоксичности, все же следует их использовать.</p>
<p><b>Периферическая невропатия (Cs, Lzd, H, S, Km, Amk, Cm, H, фторхинолоны, редко Pto/Eto, E)</b></p>	<p>1. Коррекция возможного авитаминоза. Увеличение дозы пиридоксина до максимальной суточной дозы (200 мг в сутки).  2. Рассматривается возможность снижения дозы циклосерина без ослабления схемы лечения. Если используется изониазид (особенно в высоких дозах), то его прием останавливается. Аминогликозид заменяется на капреомицин.  3. Назначается медикаментозная терапия:  •Нестероидными противовоспалительными средствами или ацетаминофеном для уменьшения симптомов.  •Можно попробовать терапию трициклическими антидепрессантами, такими как амитриптилин (начать с 25 мг на ночь, доза может быть повышена максимум до 150 мг). Не используйте трициклические антидепрессанты вместе с селективными ингибиторами обратного</p>	<p>1. У пациентов с сопутствующими заболеваниями (диабет, ВИЧ, алкоголизм) периферическая нейропатия возникает чаще, но эти заболевания не являются противопоказанием к  □□□□□□□□□□□□□□□□□□  2) □ Нейропатия может быть необратимой, но ряд пациентов ощущают облегчение при приостановке приема ЛС, вызвавшего это явление. Нейропатия, вызванная линезолидом, возникает при длительном приеме и часто необратима. Вот почему при признаках нейропатии на фоне приема линезолида следует его отменить.</p>

	<p>захвата серотонина и антидепрессантами.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Можно попробовать использовать противосудорожное средство карбамазепин в дозе 100-400 мг дважды в день.</li> <li>• Габапентин в дозе 300 мг трижды в день может быть использован максимум до 3600 мг/день в три или четыре приема.</li> </ul> <p>4. Редко можно остановить прием ЛС, но только если есть альтернативный ПТЛС и схема лечения не пострадает.</p>	
<p>Головная боль (Cs, Bdq)</p>	<p>Следует исключить другие причины головных болей, такие как менингит и другие инфекционные заболевания ЦНС (ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо сделать компьютерную томографию головы и анализ цереброспинальной жидкости). Назначение анальгетиков, таких как ибупрофен или парацетамол. При стойких головных болях возможно использование низких доз трициклических антидепрессантов.</p>	<p>1. Головные боли частое явление в начале лечения МЛУ-ТБ. Они могут проявляться в виде мигрени или кластерных болей.</p> <p>2. Для уменьшения головных болей в начале лечения можно начать прием циклосерина с меньшей дозы в 250–500 мг и постепенно повышать ее до целевой дозы в течение одной-двух недель.</p> <p>3. Головные боли, связанные с циклосерином и бедаквилином, обычно проходят самостоятельно.</p> <p>4. Для профилактики нейротоксичности все пациенты, получающие циклосерин, должны принимать пиридоксин. Рекомендуемая доза 50 мг на каждые 250 мг принимаемого циклосерина.</p>
<p>Депрессия (психологическое и социально-экономическое положение, хронические заболевания, фторхинолоны, Eto/Pto Cs, H,</p>	<p>1. Оценивается эмоциональное и социально-экономическое состояние.</p> <p>2. Оценивается вероятность употребления наркотиков и проведения соответствующего лечения.</p> <p>3. Назначается индивидуальное консультирование (или групповое, если у пациента отрицательный результат микроскопии мазка и посева).</p> <p>3. Если депрессия значительная, то назначается лечение антидепрессантами (амитриптилин, флуоксетин и т.д.). Трициклические антидепрессанты и селективные блокаторы обратного захвата серотонина назначаются вместе и не назначаются пациентам, принимающим линезолид.</p> <p>4. Возможно снижение дозы ЛС, вызвавшего эффект, если это не ослабит схему лечения (обычная стратегия заключается в снижении дозы циклосерина и этионамида до 500 мг в</p>	<p>1. Социально-экономические факторы и хронические заболевания следует оценить как возможные причины депрессии.</p> <p>2. Симптомы депрессии могут исчезнуть при успешном лечении.</p> <p>3. Анамнез предыдущей депрессии не является противопоказанием к применению указанных ЛС, но может увеличить вероятность развития депрессии в течение лечения. Если в начале лечения наблюдается значительная депрессия, то, если это возможно, не следует назначать циклосерин.</p> <p>4. Если наблюдается депрессия средней тяжести, то опрашивайте пациента на</p>

	сутки и наблюдении за возможным исчезновением симптомов). 5. Отмена ЛС, если это возможно без ослабления схемы.	наличие суицидальных мыслей.
Суицидальные мысли (CS, H, Eto/Pt)	1. Госпитализация пациента, чтобы обеспечить круглосуточное наблюдение. 2. Отмена циклосерина. 3. Запрос консультации психиатра. 4. Назначение терапии антидепрессантами. 5. Снижение дозы Eto/Pto до 500 мг в сутки, пока пациент не стабилизируется.	1. Пациента следует госпитализировать, пока риск суицида не пройдет. 2. Если, несмотря на отмену циклосерина, симптомы продолжают, следует отменить H и/или Eto/Pto.
Психические симптомы (Cs, H, фторхинолоны)	1. ЛС, предположительно вызвавшее явление, отменяется на короткий период (1-4 недели) до тех пор, пока психические явления не будут взяты под контроль. Наиболее вероятное ЛС - это циклосерин, далее изониазид в высоких дозах. 2. Если симптомы продолжают, назначается антипсихотическая терапия (галоперидол). 3. Если пациент представляет угрозу для себя или других, то возможна госпитализация в психиатрическое отделение. 4. Увеличение дозы пиридоксина до максимальной суточной дозы (200 мг в сутки). 5. Снижение дозы предполагаемого ЛС (обычно циклосерина до 500 мг в сутки), если это возможно без ослабления схемы лечения. 6. Отмена предполагаемого ЛС, если это возможно без ослабления схемы лечения. 7. Когда все симптомы пройдут и циклосерин отменен, можно приостановить антипсихотическое лечение. Если прием циклосерина продолжается в малых дозах, то может понадобиться продолжение антипсихотического лечения и все попытки отмены лечения должны быть согласованы с психиатром.	1. Некоторым пациентам может понадобиться продолжить антипсихотическое лечение на протяжении лечения МЛУ-ТБ (и отменить при его завершении). 2. Анамнез психотических расстройств не является противопоказанием к применению указанных ЛС, но может увеличить вероятность их развития в течение лечения. 3. Некоторые пациенты могут продолжать прием циклосерина на фоне антипсихотических ЛС, но это должно происходить лишь в условиях консультации психиатра и при отсутствии альтернативы. 4. В общем, психотические явления являются обратимыми по завершении лечения МЛУ-ТБ или отмены вызвавшего их ЛС. 5. У пациентов с вновь возникшим психозом всегда проверяется креатинин. Снижение функции почек может привести к повышению концентрации циклосерина в крови и вызвать психоз.
Судороги (Cs, H, фторхинолоны)	1. Отмена циклосерина, фторхинолона и изониазида до исчезновения судорог. 2. Назначение противосудорожной терапии (карбамазепин, фенитоин или вальпроевая кислота). 3. Увеличение дозы пиридоксина до максимальной суточной дозы (200 мг в день). 4. Проверка электролитов сыворотки, включая калий, натрия бикарбонат, кальций, магний и хлор. 5. Когда судороги прошли, прием ПТЛС	1. Противосудорожное ЛС назначается на протяжении всего лечения МЛУ-ТБ. 2. Судороги в анамнезе не являются противопоказанием к применению указанных ЛС, если пациент получает адекватное лечение (не используйте циклосерин, если есть альтернативные ЛС). 3. Пациенты с судорогами в анамнезе имеют повышенный

	по одному возобновляется в схеме. Циклосерин возобновляют только, если он абсолютно необходим в схеме лечения. Если прием циклосерина необходимо возобновить, то применяется доза на одну весовую категорию ниже.	риск их развития в течение лечения МЛУ-ТБ. 5. У больных с вновь возникшими судорогами всегда проверяется креатинин. Снижение почечной функции может привести к повышению концентрации циклосерина в крови и развитию судорог. Для контроля судорог может быть достаточно откорректировать дозу циклосерина.
Оптический неврит (E, Eto/Pto, Lzd, Cfz, рифабутин, H, S)	1. Отмена этамбутола. 2. Консультация офтальмолога.	1. Наиболее часто данный эффект вызывает этамбутол и он проходит после отмены ЛС.
Металлический привкус во рту (Eto/Pto, Clr, FQ)	1. Поощрение пациента перетерпеть данную нежелательную реакцию. 2. Можно порекомендовать пожевать жевательную резинку или пососать твердую карамель.	1. Нормальный вкус возвращается после завершения лечения.
Гинекомастия (Etn/Pto)	1. Увеличение груди и иногда галакторея могут быть нежелательной реакцией Eto/Pto. 2. Поощрение пациента перетерпеть данный эффект.	1. Эффект проходит после завершения лечения.
Облысение (H, Eto/Pto)	1. Возможно выпадение или значительное истончение волос, но это временное и не прогрессирующее явление. 2. Поощрение пациента перетерпеть данный нежелательный эффект.	1. Сообщений о значительных косметических изменениях не было.
Поверхностные грибковые инфекции и молочница (фторхинолоны и другие антибиотики)	1. Назначаются местные противогрибковые средства или короткий курс пероральных противогрибковых ЛС. 2. Исключение другие заболеваний.	1. Во время лечения антибиотиками возможен вагинальный кандидоз, кандидоз мужского полового органа, молочница рта или кожный кандидоз.
Лактацидоз (Lzd)	1. При возникновении лактацидоза линезолид отменяется.	
Дисгликемия и гипергликемия.	1. Замена гатифлоксацина на другой фторхинолон позднего поколения, например моксифлоксацин. 2. Лечение диабета.	1. Контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с диабетом
Удлинение интервала QTc (Bdq, Dlm, фторхинолоны, Клофазимин)	Каждый пациент с удлинением интервалом QTc более 500мс должен находиться под тщательным контролем. •Повтор ЭКГ и подтверждение удлинения интервала QTc. •При показателях QT более 500мс следует отменить бедаквилин и деламанид и рассмотреть отмену других ЛС, вызывающих удлинение интервала QTc. •Исследование уровня калия, кальция и магния. Нормальный уровень электролитов должен поддерживаться у всех пациентов с удлинением интервалом QTc.	1. На стандартном ЭКГ интервал QT измеряется с конца комплекса QRS до начала зубца T. QT корректируется с учетом сердцебиения, который обозначается как QTc и вычисляется большинством аппаратов ЭКГ. Нормальный QTc обычно <440 мс. 2. Интервал QTc более 440 мс считается удлинением. Пациенты с удлинением QTc входят в группу риска развития

	<p>•Рекомендуется поддерживать уровень калия более 4 mEq/l и уровень магния более 1.8 mg/dl.</p> <p>•Не используются другие ЛС, удлиняющие интервал QTc. Наблюдение за функцией печени и почек у пациента и при наличии нарушений коррекция дозы фторхинолонов. При наличии риска развития полиморфной желудочковой тахикардии рассматриваются риск и польза от отмены фторхинолонов. Также смотрите Приложения 4 и 5 для информации о мониторинге за интервалом QT при применении бедаквилина и деламанида.</p>	<p>сердечных аритмий, таких как полиморфная желудочковая тахикардия.</p> <p>3. Фторхинолоны вызывают удлинение интервала QTc. Моксифлоксацин и гатифлоксацин чаще всего вызывают удлинение интервала QTc, в то время как левофлоксацин реже.</p> <p>4. На данный момент ЭКГ в начале и в течение лечения МЛУ-ТБ рекомендуется лишь пациентам, которые принимают бедаквилин, деламанид или при применении в схеме одновременно двух других ЛС, которые могут вызвать удлинение интервала QTc (например, моксифлоксацин и клоfazимина).</p>
<p>Гематологические отклонения (Lzd)</p>	<p>Отмена линезолида в случае миелосупрессии (супрессия лейкоцитов, эритроцитов или тромбоцитов). Если миелосупрессия прошла или ЛС считается необходимым для схемы, то рассматривается возможность возобновления приема линезолида в малой дозе (300 мг вместо 600 мг). Рассмотреть другие причины гематологических отклонений. В случае тяжелой анемии возможно переливание крови.</p>	<p>1. Гематологические отклонения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, аплазия эритроцитов, нарушения свертываемости и эозинофилия) иногда могут возникнуть и из-за других ЛС.</p>



**ПРИЛОЖЕНИЕ 16. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПТЛС**

№ п/п	Наименование	Среднесуточная доза	Форма выпуска
1	2	3	4
<b>Гормоны щитовидной железы</b>			
1	Левотироксин	125-250 мкг	Таблетки 50 мкг; 100мкг
<b>Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты</b>			
2	Аллопуринол	300-600 мг	Таблетки 100 мг
<b>Нестероидные противовоспалительные средства</b>			
3	Диклофенак	75-150 мг	Таблетки 25 мг-100мг; раствор для инъекций (ампулы) 2,5% 3мл
4	Нимесулид	100-200 мг	Таблетки 100мг
5	Ибупрофен	600-800 мг	Таблетки п/о 200-400мг
<b>Кортикостероидные противовоспалительные средства</b>			
6	Преднизолон	20-30 мг	Раствор для инъекций (ампулы) 30мг; таблетки 5мг
7	Дексаметазон	4 мг	Раствор для инъекций (ампулы) 4 мг/мл 2мл(1мл)
8	Гидрокортизон	125-200 мг	Флакон, 125 мг/5 мл; ампулы 2,5% 2мл
9	Флутиказон	450мкг	Аэрозоль (спрей) для ингаляций, 50 мкг/доза 120 доз; 125 мкг/доза; 250мкг/доза, 60доз
<b>Адренергические средства для ингаляционного применения</b>			
10	Ипратропиума бромид	40 мкг	Аэрозоль ингаляц.20мкг/доза, 200доз
11	Тиотропиума бромид	18 мкг	Порошок для ингаляций, 30 капсул
12	Сальбутамол	200-400 мкг	Аэрозоль ингаляций 200 мкг/доза, 200доз
<b>Муколитические средства</b>			
13	Амброксол	90 мг	Таблетки 30мг
14	Ацетилцистеин	10-20 мл	Раствор для ингаляций (ампулы) 20% 5мл, раствор для инъекций 100мг/мл 3мл
<b>Мочегонные средства</b>			
15	Спиронолактон	25-200 мг	Таблетки 25-100 мг
16	Фуросемид	20-40 мг	Таблетки 40 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1% 2 мл
<b>Витамины и витаминоподобные средства</b>			
17	Тиамин хлорид и его (комбинации с витамином В6 и витамином В12)	0,05 г	Таблетки в комбинации, ампулы в комбинации, раствор для инъекций (ампулы) 5% 1 мл
18	Кислота никотиновая	0,02-0,05 г	Таблетки 50мг, раствор для инъекций (ампулы) 1% 1 мл
19	Пиридоксина гидрохлорид	0,05 г	Таблетки 50мг, раствор для инъекций (ампулы) 5% 1 мл
20	Кислота аскорбиновая	0,1 г	Раствор для инъекций (ампулы) 5% 2 мл
21	Тиоктовая кислота	300-600 мг	Таблетки 300 мг, 600 мг, 25мг/мл 24мг раствор д/инъекций (ампулы)

<b>Нейролептики</b>			
22	Галоперидол	5-10 мг	Таблетки 1,5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 5%, 1 мл
23	Рisperидон	2-6 мг	Таблетки 1мг; 2мг; 4мг
<b>Ноотропные средства и периферические вазодилаторы</b>			
24	Пирацетам	1,2-2,4 г	Капсулы 400мг и его комбинации; раствор для инъекций (ампулы) 20% 5мл
25	Винпоцетин	10-30мг	Таблетки 5мг; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% 2мл
26	Циннаризин	75-150мг	Таблетки 25 мг и его комбинации
27	Глицин	0,3 г	Таблетки 100мг
28	Ницерголин	15-30мг	Таблетки 5-30мг
29	Пентоксифиллин	400-800мг	Капсулы (таблетки) 100-400мг; раствор для инъекций (ампулы) 2% 5мл
<b>Противоязвенные средства</b>			
30	Фамотидин	40-60 мг	Таблетки 20-40мг
31	Омепразол	0,03 г	Таблетки 30 мг
<b>Средства, нормализующие микрофлору кишечника и противодиарейные средства</b>			
32	Бактерийные препараты для лечения дисфункций кишечника на основе лактобактерий, колибактерий, бифидумбактерий и их комбинации	10-15 доз	Порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь 5 доз (флаконы), раствор для приема внутрь 250мл,
33	Лоперамид	4-16 мг	Капсулы 2 мг
<b>Гепатопротекторы</b>			
34	Эссенциальные фосфолипиды/глицирризиновая кислота	0,3-0,6 г	Капсулы 65мг/35мг, лиофилизат д/приготовления раствора для в/в введения 2,5г
35	Эссенциальные фосфолипиды	1,0-2,0 г	Раствор д/инъекций (ампулы) 250мг/5мл; капсулы 300мг
36	Адеметионин		Таблетки 400мг, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы) 500мг (400мг)
37	Силимарин	0,105-0,210 г	Драже 35 мг
38	Урсодеоксихолевая кислота	10-15 мг/кг	Капсулы 250мг
<b>Ферменты</b>			
39	Панкреатин	600-2250 мг	Таблетки п/о 25ЕД
<b>Противорвотные средства</b>			
40	Метоклопрамид	30 мг	Таблетки 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% 2 мл
41	Домперидон	30-40 мг	Таблетки 10 мг
42	Ондансетрон	8-24 мг	Таблетки 4мг, 8мг; раствор для инъекций (ампулы) 2мг/мл 2мл
43	Трописетрон	5мг	Капсулы 5мг, раствор для инъекций 1мг/мл 5мл
<b>Антигистаминные средства</b>			

44	Лоратадин	10 мг	Таблетки 10 мг
45	Клемастин	2 мг	Раствор для инъекций (ампулы) 0,1% 2мл; таблетки 1 мг
<b>Антидепрессанты</b>			
46	Сертралин	50 мг	Таблетки 50 мг, 100мг
47	Амитриптилин	50-100 мг	Таблетки 25 мг
48	Флувоксамин	50-150 мг	Таблетки 50мг, 100 мг
49	Пароксетин	20-40 мг	Таблетки 20 мг, 30 мг
<b>Микроэлементы</b>			
50	Комплексные препараты содержащие ионы калия и магния	1 г	Таблетки; раствор для инъекций (ампулы); раствор для инфузий (флаконы)
<b><u>Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу</u></b>			
51	Диазепам	10-20 мг	Таблетки 5мг, раствор для инъекций (ампулы) 0,5% 2 мл
<b>Противосудорожные средства</b>			
52	Карбамазепин	400-800 мг	Таблетки 200 мг
53	Натрия вальпроат	600-1600 мг	Таблетки 300 мг
54	Кальция вальпроат	1200-2100 мг	Таблетки 300 мг
<b>Противогрибковые средства</b>			
55	Итраконазол	100-400мг	Капсулы 100мг
56	Флуконазол	150-450мг	Капсулы 150мг раствор для инфузий (флакон)
57	Натамицин	400 мг	Таблетки, свечи 100 мг, крем 2%-30 г
<b>Средства для лечения заболеваний нервной системы</b>			
58	Ипидакрин	20-60 мг	Таблетки 20 мг

**ПРИЛОЖЕНИЕ 17. ФОРМА № 089-1/У**

Форма № 089-1/у

Извещение о пациенте: с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, диагностированным в данном году случае повторного заболевания (рецидивом) туберкулеза, выявленного случая МЛУ, полирезистентного туберкулеза (первичное/повторное, нужное подчеркнуть).

Код пациента в компьютеризированной системе \_\_\_\_\_

(наименование организации здравоохранения)

Информация о пациенте		
Фамилия _____	Имя _____	Отчество _____
Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж	Дата рождения _____ / _____ / _____ (дд/мм/гггг)	
Гражданство <input type="checkbox"/> Беларусь <input type="checkbox"/> Россия <input type="checkbox"/> Другое		
Место фактического проживания:		
Область _____	Район _____	Город _____
Населенный пункт _____		
Адрес, телефон _____		
<input type="checkbox"/> Городской	<input type="checkbox"/> Сельский	
Адрес по прописке:		
Область _____	Район _____	Город _____
Населенный пункт _____		
Адрес, телефон _____		
<input type="checkbox"/> Городской	<input type="checkbox"/> Сельский	

Трудовая деятельность		
<input type="checkbox"/> работающий	<input type="checkbox"/> неработающий	<input type="checkbox"/> учащийся
<input type="checkbox"/> пенсионер	<input type="checkbox"/> безработный	<input type="checkbox"/> состоит на учете в центре занятости
Инвалид _____ группы по причине _____		
<input type="checkbox"/> общее заболевание	<input type="checkbox"/> трудовое увечье	
<input type="checkbox"/> профессиональное заболевание	<input type="checkbox"/> инвалидность с детства	
<input type="checkbox"/> инвалид Великой Отечественной войны		
<input type="checkbox"/> инвалид в связи с аварией на Чернобыльской атомной электростанции		
Место работы _____		

Комментарии	
Категория пациента	_____
Получал ли ранее ПТЛС второго ряда более 1 месяца: да/нет	_____
если да, какие: Eto Km Am Ofx PAS Cm Cs другие (указать)	_____
Дата Консилиума по МЛУ	_____
Схема лечения	_____
Дата начала лечения	_____
Исследование методом ВАСТЕС MGIT 960: да/нет, дата	_____
ИФА-исследование на ВИЧ: да/нет, дата, результат	_____
АРТ: да/нет, дата начала	_____

Предыдущее рентгенофлюорографическое обследование	
Год _____	Результат _____

Классификация туберкулеза	
<input type="checkbox"/> Легочный	Клиническая форма _____
<input type="checkbox"/> Внелегочный:	
<input type="checkbox"/> ТВГЛУ	
<input type="checkbox"/> ТБ плеврит	
<input type="checkbox"/> иная локализация	

Определение случая	
Для чувствительного ТБ	Для М/ШЛУ-ТБ, ПЛУ-ТБ
<input type="checkbox"/> новый случай <input type="checkbox"/> рецидив	<input type="checkbox"/> новый случай <input type="checkbox"/> рецидив <input type="checkbox"/> лечение после отрыва
<input type="checkbox"/> лечение после неудачи	<input type="checkbox"/> прибывший (из др. регистра) <input type="checkbox"/> прочие
<input type="checkbox"/> лечение после отрыва	<input type="checkbox"/> лечение после неудачи
<input type="checkbox"/> прибывший (из др. регистра)	<input type="checkbox"/> после первого неэфф. курса химиотерапии
<input type="checkbox"/> прочие	<input type="checkbox"/> после повторного неэфф. курса химиотерапии

Выявление рецидива	
<input type="checkbox"/> из III группы диспансерного учета	
<input type="checkbox"/> из снятых с диспансерного учета по заболеванию туберкулезом, год снятия _____	

Туберкулез	
Дата первого обращения к врачу _____ / _____ / _____ (дд/мм/гггг)	
Дата регистрации случая туберкулеза _____ / _____ / _____ (дд/мм/гггг)	
Метод выявления <input type="checkbox"/> флюорография <input type="checkbox"/> бактериоскопия <input type="checkbox"/> посев <input type="checkbox"/> гистологически	
Медицинская организация учета _____	

Выявление заболевания	
<input type="checkbox"/> Профилактический осмотр	<input type="checkbox"/> При поступлении в пенитенциарную систему
<input type="checkbox"/> Обращение	

Диагноз верифицирован						
Мазок	Посев			Рентген		Гистология
Дата, результата	Биологический материал	Дата сбора биологического материала	Дата результата	Дата	Результат	материал получен при
					<input type="checkbox"/> инфильтрация <input type="checkbox"/> распад	<input type="checkbox"/> операции
					<input type="checkbox"/> обсеменение	<input type="checkbox"/> пункции
					<input type="checkbox"/> рассасывание	<input type="checkbox"/> эндоскопическом исследовании
					<input type="checkbox"/> уплотнение, рубцевание	
					<input type="checkbox"/> обызвествление	

Дата получения результата теста на чувствительность												
ДАТА	H	R	S	E	Z	Eto	Km	Am	Ofx	PAS	Cm	Cs

ВИД ЛУ	<input type="checkbox"/> ЛЧ <input type="checkbox"/> МоноЛУ <input type="checkbox"/> ПолиЛУ <input type="checkbox"/> МЛУ (без ШЛУ) <input type="checkbox"/> ШЛУ
--------	---

Ч- чувствительность, У – устойчивость, К – контаминация

**Группа населения, подлежащая обязательному обследованию на туберкулез**

- работники организаций здравоохранения
- работники учреждений образования, оздоровительных и спортивных учреждений
- работники предприятий пищевой промышленности
- работники предприятий общественного питания и торговли продовольственными товарами
- работники предприятий по санитарно-гигиеническому обслуживанию населения
- работники молочно-товарных ферм и животноводческих комплексов
- фермеры, занимающиеся производством молокопродуктов
- обслуживающий персонал гостиниц и общежитий, проводники пассажирских вагонов и др.
- работники аптек и фармацевтических предприятий
- работники предприятий по производству детского питания и предметов детского обихода, работники предприятий, изготавливающие и реализующие детское питание, упаковку для него и детские товары
- плавсостав на судах речного флота
- работники водопроводных сооружений, обслуживающие водопроводные сети

**Группа риска**

- контакт с больным туберкулезом в быту или на производстве
- экссудативный плеврит (до года)
- хронические неспецифические болезни легких, включая пневмокониозы
- хронический алкоголизм
- наркомания
- психические заболевания
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, включая состояния после оперативных вмешательств по поводу этих заболеваний
- сахарный диабет
- хронические заболевания мочеполовой системы
- хронические заболевания опорно-двигательного аппарата
- ВИЧ-инфицирование, СПИД с \_\_\_\_\_
- заболевания крови
- длительный прием кортикостероидных гормонов и цитостатических лекарственных средств
- онкологические заболевания
- остеопороз любой этиологии
- травмы костей и суставов
- посттуберкулезные изменения в легких
- мигранты
- БОМЖ
- пребывание в ИТУ, для прибывших из ИТУ указать год, в котором прибыл \_\_\_\_\_

**Посмертный диагноз**

Дата смерти \_\_\_\_\_ (дд/мм/гггг)  
 Умер  от туберкулеза  
 по другой причине

**Извещение составлено**

ФИО врача	Дата

**Информация введена в электронный регистр**

ФИО	Дата

ПРИЛОЖЕНИЕ 18. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИИ ПТЛС ПЕРВОГО РЯДА

Порядковый №	Дата регистрации	Ф.И.О. пациента (полностью)	Пол (М/Ж)	Дата рождения (дд/мм/гггг)	Адрес проживания	Организация здравоохранения в которой пациент состоит на учете	Дата начала лечения	Режим химиотерапии	Диагноз ТБ		Группа регистрации					
									Легочный	Внелегочный	впервые выявленный случай	рецидив	после неэффективного курса	преведен (из других регистров)	после потери для наблюдения	другие
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																

Результат исследований *												Исход лечения							
На 0 месяц лечения					2 или 3 месяца (интенсивная фаза)		5 месяцев (фаза продолжения)		Окончание лечения			дд/мм/гг							
Микро- скопия ОПС	Микроскопия	Посев	Лекарственная устойчивость	Рентгено- логический	Микроскопия	Посев	Микроскопия	Посев	Микроскопия	Посев	Рентгено- логический	Излечен	Лечение завершено	Неудача в лечении	Умер от ТБ	Умер от др. причин	Потерян для наблюдения	Не оценен	Переведен в когорту РУ-ТБ
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
												//	//	//	//	//	//	//	//

\* результат микроскопии указывается в верхней клетке, в нижней клетке ставится дата проведения исследования;  
 результат рентгенологического исследования: при наличии деструкции легочной ткани ставится -1, при отсутствии деструкции ставится –

2.

ПРИЛОЖЕНИЕ 19. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИИ ПТЛС ВТОРОГО РЯДА

Порядковый номер	Дата регистрации (консилиума)	ФИО, (фамилия полностью)	ПОЛ М или Ж	Дата рождения	Адрес	Номер в окружном регистре Дата регистрации	Локализация процесса (легочный/внелегочный)	Группа первичной регистрации*	Результаты тестирования чувствительности (вносятся при регистрации. Если ответ задерживается, то данные вносятся при их поступлении. См. карту лечения) У - устойчивость, Ч - чувствительность, К - контаминация														Дата забор материала для тестирования	Дата получения результата ТЛЧ		
									R	H	E	Am	Km	Cm	Lfx	Mfx	Pto	PAS	Cs	FQ	AG	Др.			Др.	
									10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23			24	
1	2	3	4	5	6	7	8	9																	21	22
1																										
2																										
3																										
4																										
5																										
6																										
7																										
8																										
9																										
10																										

\*1. Впервые выявленный 2. Рецидив 3. После потери для последующего наблюдения 4. После неэффективного курса ПТЛС 1 ряда 5. После первого неэффективного курса ПТЛС 2 ряда 6. После повторного неэффективного курса ПТЛС 2 ряда 7. Переведен (из другого регистра) 8. Другие



**Результаты бактериоскопии мазков (М) и посевов (П) мокроты в процессе химиотерапии**  
 (если в течение месяца сделано более одного исследования, то учитывают последний из положительных результатов)

Схема лечения, дата начала лечения	Быстрые методы на 0-й месяц	Начало лечения 0-й месяц		1-й месяц		2-й месяц		3-й месяц		4-й месяц		5-й месяц		6-й месяц		7-й месяц		8-й месяц	
	Результат	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П
	Д/м/г	Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г	
25		26		27		28		29		30		31		32		33		34	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	
Дата	//	//		//		//		//		//		//		//		//		//	

**Результаты бактериоскопии мазков (М) и посевов (П) мокроты в процессе химиотерапии**  
 (если в течение месяца сделано более одного исследования, то учитывают последний из положительных результатов)

9-й месяц		10-й месяц		11-й месяц		12-й месяц		13-й месяц		14-й месяц		15-й месяц		16-й месяц		17-й месяц		18-й месяц		19-й месяц		20-й месяц		21-й месяц		22-й месяц		23-й месяц		24-й месяц		25-й месяц		26-й месяц			
М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П
Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г		Д/м/г			
35		36		37		38		39		40		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			
//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//		//			

Исходы лечения: Излечен Лечение завершено Неудача лечения Умер от туберкулеза Умер от других причин Потерян для наблюдения Не оценен Дата установления исхода лечения	ТБ/ВИЧ				Комментарии
	Тестирование на ВИЧ		АРТ: да/нет, дата начала	Профилактическая терапия ко- тримоксазолом: да/нет; дата начала	
	дата теста	результат			
1	2	3	4	5	6
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					
//					

**ПРИЛОЖЕНИЕ 20. ФОРМА № 081-2/У. КАРТА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РУ-ТБ**

(наименование организации здравоохранения)

Форма № 081-2/у

Код пациента в компьютеризированной системе

1. Фамилия, имя, отчество пациента \_\_\_\_\_
2. Дата регистрации последнего случая в журнале регистрации \_\_\_\_\_
3. Адрес проживания и телефон пациента \_\_\_\_\_
4. Адрес регистрации \_\_\_\_\_
5. Дата рождения пациента (число, месяц, год) \_\_\_\_\_
6. Пол (нужное подчеркнуть): мужской, женский \_\_\_\_\_
7. Дата первого обращения к врачу по последнему случаю \_\_\_\_\_
8. Диагноз \_\_\_\_\_

**Карта лечения пациента РУ-ТБ\***

Классификация туберкулеза

- легочный
- внелегочный

Тип пациента:

- новый случай
- рецидив
- лечение после неудачи
  - после неэфф. курса ПТЛС 1 ряда
  - после первого неэфф. курса ПТЛС 2 ряда
  - после повторного неэфф. курса ПТЛС 2 ряда
- лечение после потери для наблюдения
- переведен (из другого регистра)
- прочие \_\_\_\_\_

Тип устойчивости:

- МЛУ
- ШЛУ
- МЛУ + FQ
- МЛУ + AG/PP
- Полирезистентность (РУ-ТБ)
- Полирезистентность (не РУ-ТБ)
- Монорезистентность РУ-ТБ

Рост (см) \_\_\_\_\_

Получал ранее ПТЛС второго ряда:  
 Да  Нет Если да, то какие \_\_\_\_\_

8. Шифр по МКБ-10

9. Предыдущее лечение

№	Дата начала	Режим (ПТЛС)	Кол-во доз	Результат

ВИЧ-статус	Дата	Результат
Тест на ВИЧ		
Установление ВИЧ+		
Начало АРТ		
Начало лечения ко-тримоксазолом		

Дата забора мокроты	Дата результата ТЛЧ	Метод	Тест на лекарственную чувствительность МБТ																					
			H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Lfx	Mfx	Pro/Eto	PAS	Cs	Lzd	FQ	AGPP	Другое	Другое	Другое				

**Карта антиретровирусной терапии**

Схема АРТ	Дата начала	Дата окончания	Причина остановки/изменения

**Решение консилиума по РУ-ТБ**

Дата	Решение

12. Лабораторные исследования \*

Ф.И.О. пациента

Месяц	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Дата исследования																										
Бактериоскопия	Лаб.№																									
	Результат																									
Посев	Лаб.№ (Bactec MGIT 960)																									
	Результат (Bactec MGIT 960)																									
	Лаб.№ (ППС)																									
	Результат (ППС)																									

14. Режим в интенсивной фазе лечения (дата начала лечения и дозировка ПТЛС (мг), изменение дозировки и отмена ПТЛС)

Дата	H	Z	E	Lfx	Mfx	Km	Am	Cm	Pto/Eto	Cs/Trd	PAS	Lzd	Imp/cst	Amx/clv	Bdq	Dim	Cfz	Pa	Дата окончания интенсивной фазы	Котримоксазол	

15. Прием суточных доз ПТЛС в интенсивной фазе лечения (одна строка в месяц)\*\*

Месяцы	День месяца																															Число принятых доз	Число пропущенных доз	Масса тела							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			Дата	Кг						
																																							Итого		





ПРИЛОЖЕНИЕ 21. ФОРМА № 081-2/У. КАРТА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЛЧ-ТБ

(наименование организации здравоохранения)

Форма № 081-2/у

Карта лечения пациента ЛЧ-ТБ\*

Код пациента в компьютерной системе

Фамилия, имя, отчество пациента \_\_\_\_\_

2. Дата регистрации в журнале регистрации \_\_\_\_\_

3. Адрес проживания и телефон пациента \_\_\_\_\_

4. Адрес регистрации \_\_\_\_\_

5. Дата рождения пациента (число, месяц, год) \_\_\_\_\_

6. Пол (нужное подчеркнуть): мужской, женский \_\_\_\_\_

7. Дата первого обращения к врачу по последнему случаю \_\_\_\_\_

8. Диагноз \_\_\_\_\_

Классификация туберкулеза:  
 легочный  
 внелегочный

Тип пациента:  
 новый случай  
 рецидив  
 лечение после неудачи  
 лечение после отрыва  
 прибывший  
 прочие

переведен на лечение РУ-ТБ  
 диагноз туберкулеза снят

9. Шифр по МКБ10 \_\_\_\_\_

Рост (см): \_\_\_\_\_

10. Лабораторные исследования

Месяц	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Дата исследования													
Бактерио-скопия	Лаб. №												
	Результат												
Посев	Лаб. № (Bactec MGIT 960)												
	Результат (Bactec MGIT 960)												
	Лаб. № (ППС)												
	Результат (ППС)												

Тест на лекарственную чувствительность МБТ																		
Дата забора мокроты	Дата результата ТЛЧ	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Lfx	Mfx	ProEto	PAS	Cs	Lzd	FQ	AGPP	Другое	

11. Стандартный режим химиотерапии в интенсивной фазе лечения

2 HRZE	
3 HRZE	
Модификация	

Решение консилдума

Дата	Решение

12. Режим химиотерапии в интенсивной фазе и дозировки ПТЛС\*\* (указать дозу в граммах)

Дата назначения	ПТЛС					Дата окончания интенсивной фазы	Ко-триамоксазол	АРТ
	H	R	Z	E				

\* Карта заводится в начале интенсивной фазы лечения и передается после выписки больного по месту продолжения лечения и диспансерного наблюдения

\*\* H - изониазид, R - рифампицин, E - этамбутол, Z - пиразинамид

\*\*\* При контролируемом приеме ПТЛС ставится «+», при приеме ПТЛС без контроля ставится «-», если ПТЛС не принимались, ставится «0»





## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДА	Аденозиндезаминаза
АЛТ	Аланинаминотрасфераза
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БЭЛ	Буллезная эмфизема легких
БЦЖ	Бацилла Кальметта и Геррена
ВАТС	Видеоассистированная торакоскопия
ВГЛУ	Внутригрудные лимфоузлы
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВКК	Врачебно-консультационная комиссия
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВОК	Внешняя оценка качества
ВТБ	Внелегочный ТБ
ИП	Ингибитор протеазы
ИФ	Интенсивная фаза
КМЯ	Когортный мониторинг клинических явлений
КУБ	Кислотоустойчивые бактерии
КТ	Компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
Л-Й	Среда Левенштейна-Йенсена
ЛС	Лекарственное средство
ЛТБ	Легочный ТБ
ЛТБИ	Латентная туберкулезная инфекция
ЛУ	Лекарственная устойчивость
ЛЧ	Лекарственная чувствительность
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МВД	Министерство внутренних дел
МЗ	Министерство здравоохранения
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НИОТ	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НЛР	Нежелательная лекарственная реакция
ННИОТ	Не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПТ	Национальная программа борьбы с туберкулезом
НТМ	Нетуберкулезные микобактерии
ОГК	Органы грудной клетки

ПАСК	Парааминосалицилловая кислота
ПМП	Первичная медицинская помощь
ППМ	Потенциальные патогенные микобактерии
ППС	Плотные питательные среды
ПТД	Противотуберкулезный диспансер
ПТК	Профилактическая терапия ко-тримоксазолом
ПТЛС	Противотуберкулезное лекарственное средство
ПТО	Противотуберкулезная организация
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РРЛ	Республиканская референс-лаборатория
РУ	Устойчивость к рифампицину
СИЗО	Следственный изолятор
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СНРЛ	Супранациональная референс-лаборатория
ТБ	Туберкулез
ТКП	Туберкулиновая кожная проба
ТЛЧ	Тестирование лекарственной чувствительности
ТТГ	Тиреотропный гормон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХТ	Химиотерапия
ЦН	Метод Циль-Нильсена
ЦНС	Центральная нервная система
ШЛУ	Широкая лекарственная устойчивость
ЭКГ	Электрокардиография
Am	Амикацин
Amx-Clv	Амоксициллин-клавулат
AZT	Зидовудин
Bdq	Бедаквилин
Ca	Кальций
Cfz	Клофазимин
Cm	Капреомицин
Cs	Циклосерин
D4T	Ставудин
ddI	Диданозин
ddC	Зальцитабин
Dlm	Деламанид
DOTS (ДОТС)	Directly Observed Treatment Short-course (строго контролируемое лечение коротким курсом химиотерапии)
DOT (ДОТ)	Лечение под непосредственным наблюдением
Е	Этамбутол

EFV	Эфавиренц
Eto	Этионамид
Fq	Фторхинолон
FTC	Эмтрицитабин
Gfx	Гатифлоксацин
H	Изониазид
Imp/Cls	Имипенем/циластатаин
Km	Канамицин
Lfx	Левофлоксацин
Lzd	Линезолид
MOTT	Mycobacterium other than tuberculosis
Mfx	Моксифлоксацин
Mpm	Меропенем
MTC	Микобактерии туберкулезного комплекса
NVP	Невирапин
PAS	ПАСК
Pto	Протионамид
R	Рифампицин
S	Стрептомицин
ЗТС	Ламивудин
T	Теризидон
TDF	Тенофовир дисопроксил фумарат
ТТГ	Тиреотропный гормон
Z	Пиразинамид