МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

Национальный клинический протокол диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у взрослых

Ташкент 2023

«УТВЕРЖДАЮ»

Министр здравоохранения
Республики Узбекистан

_____А.Ш. Иноятов

«____»_____ 2023 г.

Национальный клинический протокол диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у взрослых

Ташкент 2023

Оглавление

ГЛАВА 1. Вводная часть 5
1. Коды МКБ-10 5
2. Дата разработки и пересмотра протокола 6
3. Список основных авторов 6
4. Рецензенты 7
5. Список сокращений 7
6. Предназначение клинического протокола 8
7. Целевая группа 9
8. Категория пациентов 9
9. Оценка степени доказательности приводимых рекомендаций 9
ГЛАВА 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ 10
2.1. Введение 10
2.2. Цели и задачи 10
2.3. Определения туберкулеза 10
2.3.1. Случаи заболевания туберкулёзом 10
2.3.2. Определение случая туберкулеза в зависимости от бактериологического подтверждения 10
2.3.3. Определение случая туберкулеза в зависимости от локализации процесса 11
2.3.4. Определение случая на основании предшествующего лечения ТБ 11
2.3.5. Определение случая на основании ВИЧ-статуса 12
2.3.6. Определение случая на основании лекарственной устойчивости 12
2.3.7. Определения для обозначения результатов лечения 13
2.4. Классификация туберкулеза: 14
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ 17
3.1. Факторы риска заражения ТБ 17
3.2. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий при подозрении на ТБ 18
3.2.1. Амбулаторный уровень 18
3.2.2. Стационарный уровень 19
3.3. Диагностические критерии 20
3.4. Дифференциальная диагностика 25
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ 26
4.1. Общие принципы лечения 26
4.2. Стационарное лечение 27
4.3. Амбулаторное лечение 27
4.4. Мероприятия по инфекционному контролю 29
4.5. Классификация противотуберкулезных препаратов 29
4.6. Лечение больных с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза 30

4.6.1. Стандартный режим лечения ЛЧ-ТБ 31
4.6.2. Альтернативный режим лечения ЛЧ-ТБ 32
4.6.3. Выбор режима лечения ЛЧ-ТБ 33
4.6.4. Рекомендованные дозировки при лечении ЛЧ-ТБ у взрослых: 33
4.6.5. График исследований при лечении пациентов с ЛЧ-ТБ 34
4.7. Лечение больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза 35
4.7.1. Выбор режима при лечении ЛУ-ТБ с чувствительностью к рифампциину 35
4.7.2. Выбор режима при лечении ЛУ-ТБ с устойчивостью к рифампциину 38
4.7.3. Режимы BPaLM / BPaL 39
4.7.4. Девятимесячный полностью пероральный режим 41
4.7.5. Длительные режимы (18-20 месяцев) 43
4.7.6. График исследований при лечении РУ/МЛУ-ТБ 46
4.7.7. Дозировка препаратов для взрослых при лечении ЛУ-ТБ 47
4.8. Лечение туберкулеза в особых случаях 48
4.9. Хирургическое лечение 53
4.10. Другие виды лечения 55
4.11. Лечебное питание больных туберкулезом 56
4.12. Профилактическое лечение туберкулеза 58
4.12.1. Варианты режимов профилактического лечения ТБ 59
4.12.2. Рекомендованные дозы лекарств для профилактического лечения ТБ 60
4.12.3. Контакты больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом 61
ГЛАВА 5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ 64
5.1. Общий подход к проблемам приверженности 64
5.2. Пропуск большого количества дней лечения 64
5.3. Отказ от приема определенных препаратов 65
5.4. Возобновление лечения после потери для последующего наблюдения и отказа от лечения 66
5.5. Ведение пациентов при неэффективном лечении М/ШЛУ-ТБ 66
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ 68
6.1. Периферическая нейропатия 68
6.2. Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения) 71
6.3. Удлинение QT-интервала 72
6.4. Поражение зрительного нерва (неврит зрительного нерва) 77
6.5. Повышение уровня печеночных ферментов (гепатотоксичность) 78
6.6. Гипокалиемия 79
6.7. Гипотиреоз 82
ГЛАВА 7. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 84
7.1. Критерии качества в амбулаторных условиях (ПМСП) 84

7.2. Критерии качества в амбулаторных условиях (фтизиатрический диспансер или отделение) 84
7.3. Критерии качества в стационарных условиях (фтизиатрические стационары)....86
ГЛАВА 8. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА 88
8.1. Информация об отсутствии конфликта интересов 88
8.2. Данные....88
8.3. Условия пересмотра протокола (пересмотр протокола через 3 или 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности); 89
8.4. Список использованной литературы 89
ПРИЛОЖЕНИЯ.... 91
Приложение 1. Форма информированного согласие пациента на лечение туберкулеза 91
Приложение 2. Лист лечебного консилиума....92
Приложение 3. Форма отказа от лечения 95
Приложение 4. Антиретровирусная терапия....96
Приложение 5. График наблюдения при лечении пациентов с туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях....97
Приложение 6. Информация для пациента о туберкулезе....98
Приложение 7. Алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза органов дыхания....100
Приложение 8. Алгоритм тактики врача-фтизиатра по оценке результатов культурального исследования и ТЛЧ (порция Б) 101
Приложение 9. Скрининг на туберкулез у взрослых....103
Приложение 10. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания 106
Приложение 11. Алгоритм действий при выявлении нежелательных явлений 113
Приложение №12. Вспомогательные препараты, часто используемые для лечения нежелательных явлений....121
Приложение №13. Диагностика приверженности больных к лечению с помощью шкалы - MMAS-8 125

ГЛАВА 1. Вводная часть

1. Коды МКБ-10

А15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически:
А15.0. Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры
А15.1. Туберкулез легких, подтвержденный только ростом культуры
А15.2. Туберкулез легких, подтвержденный гистологически
А15.3. Туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами
А15.4. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный бактериологически и гистологически
А15.5. Туберкулез гортани, трахеи и бронхов, подтвержденный бактериологически и гистологически
А15.6. Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически
А15.7. Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
А15.8. Туберкулез других органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
А15.9. Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации, подтвержденный бактериологически и гистологически

А16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически:
А16.0. Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований
А16.1. Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований
А16.2. Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
А16.3. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении.
А16.4. Туберкулез гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
А16.5. Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
А16.7. Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
А16.8. Туберкулез других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
А16.9. Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении

А17. Туберкулез нервной системы[1]:
А17.0. Туберкулезный менингит
А17.1. Менингеальная туберкулема
А17.8. Туберкулез нервной системы других локализаций
А17.9. Туберкулез нервной системы неуточненный

А18. Туберкулез других органов[2]:
А18.0. Туберкулез костей и суставов

[1] Больные, у которых диагностированы обе формы заболевания – лёгочный и внелёгочный туберкулёз – относятся к категории больных туберкулёзом лёгких, в свзм с чем и приводиться классификация внелегочного ТБ.
[2] Больные, у которых диагностированы обе формы заболевания – лёгочный и внелёгочный туберкулёз – относятся к категории больных туберкулёзом лёгких, в свзм с чем и приводиться классификация внелегочного ТБ.

A18.1. Туберкулез мочеполовых органов
A18.2. Туберкулезная периферическая лимфаденопатия
A18.3. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов
A18.4. Туберкулез кожи и подкожной клетчатки
A18.5. Туберкулез глаза
A18.6. Туберкулез уха
A18.7. Туберкулез надпочечников
A18.8. Туберкулез других уточненных органов
A19.0. Острый милиарный туберкулез одной уточненной локализации
A19.1. Острый милиарный туберкулез множественной локализации
A19.2. Острый милиарный туберкулез неуточненной локализации
A19.8. Другие формы милиарного туберкулеза
A19.9. Милиарный туберкулез неуточненной локализации

2. Дата разработки и пересмотра протокола

Клиническая проблема:	Фтизиатрия
Этапы оказания помощи:	Стационарный и амбулаторный
Дата создания:	01.11.2023г.
Планируемая дата обновления:	4 квартал 2026 года[3]
Адрес для переписки:	Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мажлисий, д 1.
	Тел: (+71) 278-44-70
	Моб: (+93) 184-42-82
	E-mail: k_safaev@mail.ru

3. Список основных авторов

1. Парпиева Н.Н. – д.м.н., директор РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр МЗ
2. Ливерко И.В. – д.м.н., заместитель директора РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии по научной деятельности
3. Белоцерковец В.Г. – к.м.н., заведующая 1-ым терапевтическим отделением РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии
4. Абулкасимов С.П. – к.м.н., заведующий 2-ым терапевтическим отделением РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии
5. Массавиров Ш.Ш. – научный секретарь РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии
6. Сафаев Х.А. – специалист международного отдела РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии

3.1. Дополнительный коллектив авторов

7. Газиева У.А. – руководитель Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
8. Алимов С.В. – к.м.н., руководитель организационно-методического отдела РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии
9. Мухамедов К.С. – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Ташкентской медицинской академии
10. Гадоев Ж.Т. – руководитель отдела по туберкулезу, ВИЧ и гепатитам Представительства ВОЗ в Узбекистане

[3] Обновление клинического протокола планируется после выхода новых рекомендаций Всемирной организации здравоохранения.

11. Каландарова Л.Н. – директор Городского центра фтизиатрии и пульмонологии г.Ташкента

4. Рецензенты

1. Alena Skrahina – д.м.н., заместитель директора Республиканского научно-практического центра пульмонологии и туберкулеза, Республика Беларусь, международный консультант ВОЗ
2. Мухтаров Д.З. – д.м.н., заведующий кафедрой фтизиатрии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников

4.1. Утверждение клинического протокола

Клинический протокол рассмотрен и утвержден на заседании Ученого Совета РСНПМЦФиП МЗ РУз № от « » 2023 г.

Председатель Ученого Совета, д.м.н. Н.Н. Парпиева

Ученый секретарь Ш.Ш. Массавиров

5. Список сокращений

аМБЛ	Активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВГЛУ	Внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
КПФД	Комбинированные препараты с фиксированными дозами
КСПН	Краткий скрининг на периферическую нейропатию
КТ	Компьютерная томография
КУБ	Кислотоустойчивые бактерии
ЛЙ	Левенштейн-Йенсен
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
ЛТИ	Латентная туберкулезная инфекция
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
ЛЧ-ТБ	Лекарственно-чувствительный туберкулез
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
МКБ-10	Международная классификация болезней Десятого пересмотра
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МНО	Международное нормализованное отношение
Моно-ТБ	Монорезистентный туберкулез
НКЛ	Непосредственно контролируемое лечение
НТП	Национальная программа по борьбе с туберкулезом
ОАК	Общий анализ крови
ОАМ	Общий анализ мочи
ОФВ	Объем форсированного выдоха
ПМСП	Первично медико-санитарная помощь

ПЛТ	Профилактическое лечение туберкулеза
ПЛУ-ТБ	Полирезистентный туберкулез
ПТК	Первичный туберкулезный комплекс
ПТП	Противотуберкулезные препараты
СанПИН	Санитарные правила и нормы
СД	Сахарный диабет
СМЖ	Спинномозговая жидкость
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПИД	Синдро приобретённого иммунодефицита
СЭС	Санитарно-эпидемиологическая служба
РУ-ТБ	Рифампицин-устойчивый туберкулёз
ТБ	Туберкулез
ТКП	Туберкулиновая кожная проба
ТТГ	Тиреотропный гормон
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ФБС	Фибробронхоскопия
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФКТ	Фиброзно-кавернозный туберкулез
ЦВКК	Центральная врачебно-консультационная комиссия
ЦНС	Центральная нервная система
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭхоЭКГ	Эхокардиография
DRS	Drug resistance survey
Ну-ТБ	Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый ТБ
LPA	Line probe assay

5.1. Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов

Ам	Амикацин
Amx-Clv	Амоксициллин-Клавулановая кислота
Bdq	Бедаквилин
Cfz	Клофазимин
Cs	Циклосерин
Dlm	Деламанид
E	Этамбутол
Eto	Этионамид
H	Изониазид
Hh	Изониазид в высоких дозах
Imp-Cln	Имипенем-Циластатин
Lfx	Левофлоксацин
Lzd	Линезолид
Mfx	Моксифлоксацин
P	Рифапентин
Pa	Претоманид
PAS	Пара-аминосалициловая кислота
Pto	Протионамид
Z	Пиразинамид

6. Предназначение клинического протокола

Данный клинический протокол предоставляет методическую помощь врачам, осуществляющим диагностику и лечение больных ТБ. Данный протокол не замещает

руководство ВОЗ и представляет собой документ, адаптированный в рамках Национальной программы по борьбе с туберкулезом (НТП) в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ.

7. Целевая группа

Фтизиатры, терапевты, семейные врачи, пульмонологи медицинских учреждений Министерства здравоохранения и ГУИН МВД РУз.

8. Категория пациентов

Больные с подозрением на ТБ, больные ТБ с лекарственно-чувствительной (ЛЧ) и лекарственно-устойчивой (ЛУ) формой МБТ.

9. Оценка степени доказательности приводимых рекомендаций

9.1. Шкала уровня достоверности[4]

Категория доказательств	Источник доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
B	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
C	Не-рандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме

9.2. Достоверность фактических данных

Достоверность	Определение
Высокая (++++)	Крайне низкая вероятность того, что дальнейшие исследования изменят степень нашей уверенности в оценке эффекта.
Умеренная (+++-)	Дальнейшие исследования могут значительно повлиять на нашу уверенность в эффекте и изменить его оценку.
Низкая (++--)	Дальнейшие исследования с большой вероятностью значительно повлияют на нашу уверенность в отношении эффекта и изменят его оценку.
Очень низкая (+---)	Любая оценка эффекта носит крайне неопределенный характер.

[4] Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/339991, по состоянию на 22 июля 2022 г.).

ГЛАВА 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Введение

Штаммы микобактерий туберкулеза (МТБ), обладающие лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ), сложнее поддаются лечению, чем штаммы, чувствительные к лекарственным препаратам. Их существование ставит под угрозу успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза (ТБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В связи с этим существует острая потребность в подтвержденных фактами стратегических рекомендациях по лечению и уходу за пациентами с ЛУ-ТБ, основанных на самых последних и разносторонних фактических данных.

Настоящий клинический протокол включает в себя полный набор рекомендаций ВОЗ по лечению и уходу за пациентами с ТБ. Данный протокол охватывает стратегические направления в отношении клинического ведения лекарственно чувствительных и устойчивых форм ТБ, в том числе с применением длительных и коротких режимов лечения рифампицин-устойчивого туберкулёз (РУ-ТБ), лабораторных исследований для диагностики и мониторинга лечения, приверженности к лечению, групп учета и наблюдения пациентов с ТБ и критериев оценка качества медицинской помощи.

2.2. Цели и задачи

Цель:

Обеспечить качественную диагностику и лечение больных ТБ органов дыхания, а также целенаправленное использования новых противотуберкулезных препаратов и режимов для лечения туберкулеза в Республике Узбекистан, в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ.

Задачи:

1. Обеспечение нормативной и методологической базы для своевременной качественной диагностики ТБ у взрослых;
2. Расширение доступа к быстрой диагностике ТБ, включая определение устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого и второго ряда;
3. Расширение программы лечения новыми препаратами и режимами лечения ТБ.

2.3. Определения туберкулеза

2.3.1. Случаи заболевания туберкулёзом

Предполагаемый ТБ случай

Любое лицо с симптомами устойчивого кашля с мокротой в течение 2-3 недель, который может сопровождаться другими респираторными (одышка, боли в груди, кровохарканье) и/или общими симптомами (снижение аппетита, потеря веса, лихорадка, потливость в ночное время, чувство усталости).

Случай туберкулеза

Определения случаев заболевания туберкулеза включают данные о результатах бактериологического исследования, локализации, тяжести заболевания и предыдущей истории лечения.

2.3.2. Определение случая туберкулеза в зависимости от бактериологического подтверждения

Случай туберкулеза с бактериологическим подтверждением

Случай туберкулеза, подтвержденный лабораторными исследованиями, при котором образец патологического материала содержит микобактерии туберкулеза, выявленные

при микроскопии мазка, либо при культуральном исследовании, либо молекулярно-генетическими тестами, одобренными ВОЗ (например, Xpert® MTB/RIF and Xpert® MTB/RIF Ultra, Cepheid, GenoType® MTBDRplus v1 and v2, Hain Lifescience/Bruker).

Случай туберкулеза без бактериологического подтверждения

Случай туберкулеза, без выявления микобактерии туберкулеза в образцах патологического материала, но подтверждение заболевания включает:

- Рентгенологическое подтверждение патологических процессов в легких или иных органах, указывающих на заболевание туберкулезом;
- Отсутствие ответа на лечение антибиотиками широкого спектра действия;
- Результаты гистологического исследования, указывающих на наличие специфического процесса;
- Положительные результаты иммунологических методов обследования (Диаскин тест);
- Решение врача о назначении полного курса противотуберкулезной терапии.

2.3.3. Определение случая туберкулеза в зависимости от локализации процесса

Туберкулез легких

Легочный туберкулез относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева. Милиарный ТБ классифицируется как легочной, поскольку при этой форме заболевания поражения локализуются в легких.

Внелегочной туберкулез

Внелегочный туберкулез относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или гистологическим подтверждением, или клинически установленным диагнозом с поражением органов и систем кроме легких: лимфатические узлы, плевра, гортань, оболочка мозга, мочеполовая система, желудочно-кишечный тракт, кости, позвоночник, кожа и глаз.

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

Больные, у которых диагностированы обе формы заболевания – лёгочный и внелёгочный ТБ – **относятся к категории больных туберкулёзом лёгких**.

2.3.4. Определение случая на основании предшествующего лечения ТБ

Новые случаи

Пациенты, которые никогда ранее не получали лечение от ТБ или принимали ПТП менее одного месяца.

Повторные случаи (ранее леченные больные)

На основании результатов самого последнего курса предыдущего лечения они делятся:

1. ***Рецидив*** – пациенты, которые ранее получали лечение ТБ и по завершении последнего курса терапии были признаны вылеченными или завершившими лечение, но у которых в период диспансерного наблюдения был установлен повторный эпизод бактериологического подтвержденного ТБ (это может быть подлинный рецидив или новый эпизод ТБ в результате реинфекции);
2. ***Лечение после безуспешного курса терапии*** – пациенты, которые приступили к повторному курсу лечения после неудачного результата предыдущего курса лечения;

3. ***После потери для последующего наблюдения*** – это больные, получавшие лечение от ТБ ранее, но по окончании последнего курса терапии были признаны потерянными для последующего врачебного наблюдения;
4. ***Другие ранее леченные*** – это больные, получавшие лечение от ТБ ранее, но результат лечения по окончании последнего курса терапии неизвестен или не подтвержден документально.
5. ***Переведенные*** - пациенты, которые были переведены из другого медицинского учреждения и зарегистрированный в новом регионе/учреждении для продолжения лечения.

2.3.5. Определение случая на основании ВИЧ-статуса

ВИЧ-положительные больные ТБ

Это больные ТБ с положительным результатом теста на ВИЧ, проведенного вовремя или после постановки диагноза ТБ, или ранее документальным подтверждением ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-отрицательные больные

Это больные ТБ с документально подтвержденным отрицательным результатом теста на ВИЧ, проведенного вовремя или после постановки диагноза ТБ.

Больные ТБ с неизвестным ВИЧ-статусом

Это больные, которые не имеют документально подтвержденного результата теста на ВИЧ. Если впоследствии ВИЧ-статус будет определен, необходимо повторно классифицировать случай в соответствии с результатами тестирования на ВИЧ.

2.3.6. Определение случая на основании лекарственной устойчивости[5]

Лекарственно устойчивый ТБ – это случай ТБ, вызванный штаммом возбудителя туберкулеза, проявляющим устойчивость к одному или нескольким ПТП.

Название	Определение
Лекарственно-чувствительный туберкулез (ЛЧ-ТБ)	МБТ обладают чувствительностью к ПТП первого ряда - изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и этамбутолу.
Монорезистентный туберкулез (МоноЛУ-ТБ)	Устойчивость к одному ПТП первого ряда, включая изониазид или пиразинамид или этамбутол, кроме рифампицина[6].
Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый ТБ (Ну-ТБ)	ТБ, вызванный устойчивыми к изониазиду и чувствительными к рифампицину штаммами МБТ. Относиться к монорезистентному ТБ.
Полирезистентный туберкулез (ПЛУ-ТБ)	Устойчивость более, чем к одному ПТП первого ряда, кроме устойчивости к рифампицину[7].
Рифампицину-устойчивый ТБ (РУ-ТБ)	Любая устойчивость к рифампицину без или с устойчивостью к другим ПТП, подтвержденная фенотипическими или генотипическими лабораторными методами. РУ-ТБ включает любую

[5] Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis

[6] В случаи МоноЛУ-ТБ, при выявлении дополнительной устойчивости к ПТП второго ряда (например, к фторхинолонам), случай будет определён и взят на учёт как МоноЛУ-ТБ, но лечение будет скорректировано Лечебным консилиумом согласно ТЛЧ.

[7] В случаи ПЛУ-ТБ, при выявлении дополнительной устойчивости к ПТП второго ряда (например, к фторхинолонам), случай будет определён и взят на учёт как ПЛУ-ТБ, но лечение будет скорректировано Лечебным консилиумом согласно ТЛЧ.

	устойчивость к рифампицину в виде монорезистентности, полирезистентности, множественной или широкой лекарственной устойчивостью.
Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)	ТБ, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми по крайней мере к рифампицину и изониазиду одновременно.
Туберкулез с пред-широкой лекарственной устойчивостью (Пред-ШЛУ-ТБ)	ТБ, вызванный штаммами МБТ, которые соответствуют определению МЛУ-ТБ или РУ-ТБ, и в то же время устойчивы к любому из фторхинолонов.
Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ)	ТБ, вызванный штаммами МБТ, которые соответствуют определению МЛУ/РУ-ТБ, и в то же время устойчивы к любому из фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) и хотя бы ещё одному препарату группы А (бедаквилин, линезолид).
Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)	ЛТИ – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов МБТ, при отсутствии клинических проявлений ТБ. Оно именуется ЛТИ, чтобы провести различие с заболеванием ТБ. «Золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей ЛТИ не существует. У большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов ТБ, но есть риск развития заболевания ТБ.

2.3.7. Определения для обозначения результатов лечения

Результаты лечения всех случаев ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ подтвержденного результатами бактериологических исследований или диагностированного на основании клинических данных (без бактериологического подтверждения), следует определять, используя приведенную ниже таблицу (рекомендации ВОЗ, 2021[8]):

Результат	Определение (ЛЧ-ТБ + ЛУ-ТБ)
Излечение	Больной легочным ТБ с бактериологическим подтверждением на момент начала лечения, завершивший лечение в соответствии с национальными рекомендациями, при наличии бактериологического ответа и без признаков неэффективного лечения. Бактериологический ответ относится к бактериологической конверсии без реверсии. «***Бактериологическая конверсия***» описывает ситуацию у пациента с бактериологически подтвержденным ТБ, когда по крайней мере два последовательных посева (для ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ) или мазка (только для ЛЧ-ТБ), взятые с промежутком не менее 7 дней, отрицательные. «***Бактериологическая реверсия***» описывает ситуацию, когда по крайней мере два последовательных посева (для ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ) или мазка (только для ЛЧ-ТБ), взятых с интервалом не менее 7 дней, являются положительными, как у пациентов после бактериологической конверсии, так и у пациентов с бактериологически неподтвержденным ТБ.

[8] Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K, Timimi H, Ismail N, Zignol M, Kasaeva T, Mirzayev F. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021 Aug 19;58(2):2100804. doi: 10.1183/13993003.00804-2021. PMID: 34413124.

Лечение завершено	Больной ТБ, который завершил полный курс терапии, в соответствии с национальными рекомендациями, чей исход лечения не соответствует излечению или неэффективному лечению[9].
Неэффективное лечение	Больной, у которого лечение должно быть прекращено или требуется постоянная замена на новый режим или стратегию лечения. Причины замены включают: ✓ отсутствие клинического и/или бактериологического ответа (конверсия); ✓ дополнительная приобретенная устойчивость к ПТП режима; ✓ нежелательная лекарственная реакция.
Смерть	Больной ТБ, который умер до начала лечения или во время курса химиотерапии.
Потерян для последующего наблюдения	Больной ТБ, который не начинал лечение или лечение было прервано на 2 месяца подряд (или больше).
Результат не оценен	Больной ТБ, у которого результат лечения не был установлен. Сюда входят случаи, «переведенные» в другое медицинское учреждение, и случаи с неизвестными результатами лечения; однако, сюда не входят случаи потерянные для последующего наблюдения.
Успешное лечение	Сумма случаев с исходом «излечение» и «лечение завершено».
Устойчивое успешное лечение (только для использования в операционных исследованиях)	Пациент, оцененный через 6 месяцев (для ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ) и через 12 месяцев (только для ЛУ-ТБ) после успешного лечения ТБ, жив и не имеет признаков ТБ.

Примечание: *Пациентам с перерывом лечение 2 месяца и более выставляется исход «Потерян для дальнейшего врачебного наблюдения». При повторном обращении обязательно проводиться ТЛЧ, заново регистрируется и начинается соответственное лечение.*

2.4. Классификация туберкулеза:

2.4.1. Латентная туберкулезная инфекция

2.4.2. Туберкулез органов дыхания:

- Первичный туберкулезный комплекс
- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
- Диссеминированный туберкулез легких.
- Милиарный туберкулез
- Очаговый туберкулез легких
- Инфильтративный туберкулез легких
- Казеозная пневмония
- Туберкулома легких
- Кавернозный туберкулез легких
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких
- Цирротический туберкулез легких
- Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема)
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей

[9] Для ЛЧ-ТБ - больной легочным ТБ без бактериологического подтверждения на момент начала лечения у которого на конец полного курса терапии отмечается клинико-рентгенологическом улучшении. Для ЛУ-ТБ - отсутствует информация о том, что три или более последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней после окончания интенсивной фазы лечения, имели отрицательные результаты.

- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез)

2.4.3. Локализация и распространенность процесса в легких:
- Доля
- Сегмент
- В других органах по локализации поражения

2.4.4. По фазам процесса:
- Фаза инфильтрации
- Фаза распада
- Фаза обсеменения
- Фаза рассасывания
- Фаза уплотнения
- Фаза рубцевания
- Фаза кальцинации

2.4.5. Бактериовыделение:
- С выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+)
- Без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-)

2.4.6. Осложнения туберкулеза:
- Кровохарканье
- Легочное кровотечение
- Спонтанный пневмоторакс
- Экссудативный плеврит
- Эмпиема плевры
- Амилоидоз
- Ателектаз
- Бронхиальные свищи;
- Недостаточность кровообращения
- Дыхательная недостаточность

2.4.7. Остаточные изменения после излеченного туберкулеза:
- Органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз
- Других органов: рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление и др.

2.4.8. По категории лечения:
- Лечение препаратами 1 ряда – все случаи туберкулеза органов дыхания с чувствительностью к препаратам 1 ряда
- Лечение препаратами 2 ряда – все случаи туберкулеза органов дыхания с устойчивостью к препаратам 1 ряда.

Формулировка клинического диагноза

При формулировке диагноза у больного туберкулезом рекомендуется следующая последовательность: характеристика клинической формы, локализация, фаза процесса, бактериовыделение (МБТ+ или МБТ-, с указанием устойчивости, например, МЛУ-ТБ), осложнения, сопутствующие заболевания.

1. Диссеминированный туберкулез верхних долей обоих легких, в фазе инфильтрации и распада, МБТ+. Осложнение: Дыхательная недостаточность I степени, недостаточность кровообращения II степени. Сопутствующий диагноз: Гепатит С. (МКБ 10 А 15.0)
2. Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ+ (МЛУ-ТБ). Осложнение: Легочное

кровотечение, аспирационная пневмония. Амилоидоз внутренних органов. Сопутствующий диагноз: Неврит тройничного нерва. (МКБ 10 А 15.0)

Изменение диагноза в результате лечения

Пересмотр фазы процесса в диагнозе может осуществляться на любом этапе наблюдения за больным. Пересмотр в диагнозе клинической формы ТБ рекомендуется осуществлять после окончания курса лечения.

У больных инфильтративным, кавернозным ТБ легких диагноз клинической формы после успешного курса лечения может быть изменен при условии прекращения бактериовыделения и заживления каверны через 6-9 месяцев от начала химиотерапии. У больных с малыми формами ТБ (без распада и бактериовыделения) изменение диагноза при стабилизации процесса, возможно, не ранее чем через 6 месяцев от начала химиотерапии:

1. Клиническое излечение очагового ТБ легких с наличием малых остаточных посттуберкулезных изменений в виде единичных мелких плотных очагов и ограниченного фиброза в верхней доле левого легкого.
2. Клиническое излечение диссеминированного ТБ легких с наличием больших остаточных посттуберкулезных изменений в виде множественных плотных мелких очагов и распространенного фиброза в верхних долях легких.
3. Клиническое излечение туберкулемы легких с наличием больших остаточных изменений в виде рубцов и плевральных утолщений после малой резекции (S1, S2) правого легкого.

В отношении больных, которым были произведены резекционные, коллапс хирургические или другие вмешательства по поводу ТБ, рекомендуется:

1. Лицам, у которых после операции в легких не осталось никаких изменений туберкулезного характера, следует ставить диагноз «Состояние после оперативного вмешательства (указать характер и дату вмешательства) по поводу той или иной формы ТБ»;
2. Если в оставшейся или коллабированной легочной ткани или в другом органе сохранились те или иные туберкулезные изменения, учитывается данная форма ТБ.
3. В диагнозе, кроме того, отражается характер оперативного вмешательства по поводу ТБ.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Раннее выявление туберкулеза легких среди населения на современном этапе осуществляется врачами общей практики, фтизиатрами в учреждениях ПМСП и проводиться согласно алгоритму (см. приложение 7), включая проведение обязательного скрининга цифровым рентгеном или флюорографией контингента лиц из группы риска.

3.1. Факторы риска заражения ТБ

№	Факторы риска заболевания туберкулезом
1.	Эпидемиологический (специфический)
1.1.	Контакт с больными ТБ людьми: - тесный семейный - тесный квартирный - производственный (на работе, в школе) - случайный
1.2.	Контакт с больными туберкулезом животными
2.	Медико-биологический (специфический)
2.1.	Отсутствие вакцинации против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М)
3.	Медико-биологический (неспецифический)
3.1.	Сопутствующие хронические заболевания: – больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, онкологической и психоневрологической патологией – лица с низкой массой тела, дефицитом питания, анемия – заболевания, требующие длительной цитостатической, иммуносупрессивной (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами) терапии (более одного месяца)
3.2.	Иммунодефициты первичные и вторичные ВИЧ-инфекция Часто болеющие дети
4.	Возрастно-половой (неспецифический)
4.1.	Младший возраст (от 0 до 3 лет)
4.2.	Препубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет)
5.	Социальный (неспецифический)
5.1.	- алкоголизм, наркомания - безработица - пребывание в местах лишения свободы
5.2.	- проживание лиц в стационарных организациях социального обслуживания (детские дома, социальные центры)
5.3.	- мигранты - беженцы - лица без определенного места жительства

Факторы риска ТБ, которые следует учитывать при определении приоритетности скрининга на ТБ среди людей, обращающихся за медицинской помощью:

- ✓ фиброзные поражения на рентгенограмме;
- ✓ сахарный диабет (СД);
- ✓ ТБ в анамнезе;
- ✓ хроническое заболевание легких;
- ✓ курение;
- ✓ расстройство, связанное с употреблением алкоголя;
- ✓ недоедание;
- ✓ беременность;
- ✓ иммунодефицитные состояния (трансплантация органов, почечная недостаточность, диализ);
- ✓ медицинские работники.

Группы риска:

Согласно 5-приложения Приказа Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №37 от 21 февраля 2023 года, к группам риска, состоящей из лиц со склонностью к заболеванию туберкулезом среди населения, относятся:

I группа. Группа риска ТБ инфекцией:
- лица, находящиеся в контакте с больными всеми видами ТБ;

II группа. Лица с хроническими заболеваниями:
- больные с неспецифическими заболеваниями легких;
- больные сахарным диабетом;
- больные язвой желудка и/или двенадцатиперстной кишки и оперированные по поводу этого заболевания;
- пациенты, проходящие курс лечения кортикостероидами, цитостатиками и облучением (более одного месяца);
- больные психическими заболеваниями;
- лица, находящиеся под наблюдением в наркологическом диспансере.

III группа. Лица, живущие с ВИЧ-инфекцией:
- лица с ВИЧ-инфекцией независимо от уровня иммуносупрессии.

IV группа. Лица, нуждающиеся в социальной защите:
- лица в семьях, нуждающихся в социальной защите (женский тетрадь, железная тетрадь);
- освобожденные из мест исполнения наказаний;
- мигранты.

3.2. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий при подозрении на ТБ

3.2.1. Амбулаторный уровень

(Семейные поликлиники (СП), сельские врачебные пункты (СВП), фтизиатрические диспансера или отделения)

Обязательные обследования:
- Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- Тестирование с помощью опросника MMAS 8[10];
- Физикальное обследование;
- Общий анализ крови;
- 2-х кратное исследование мокроты: порция А – Xpert MTB RIF/ Ultra + микроскопия КУБ, порция В – посев + микроскопия КУБ;
- Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в 2-х проекциях;

Дополнительные обследования (по показаниям):
- Иммунологические исследования: туберкулиновая кожная проба (ТКП), Диаскин тест, Quantiferon TB Gold test);
- Биохимический анализ крови: креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза крови, С-реактивный белок);
- Анализ крови на ВИЧ;
- Исследование функции внешнего дыхания (ФВД);
- Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и средостения;
- Электрокардиограмма (ЭКГ).

Больные с подозрением на ТБ или установленным диагнозом ТБ могут быть направлены на плановую госпитализацию в целях до-обследования или начала лечения.

[10] Опросник MMAS 8 используется для диагностики приверженности больного к лечению

Обязательный перечень документов при направлении на плановую госпитализацию:

- Направление с установленным или неподтвержденным диагнозом;
- Данные сбора жалоб, анамнеза заболевания, жизни и физикального обследования;
- Данные лабораторных исследований на ТБ – результаты микроскопии и/или Xpert MTB RIF/Ultra;
- Рентгенологическое заключение или рентгенологический снимок органов грудной клетки.

3.2.2. Стационарный уровень

(фтизиатрические учреждения с койками)

Обязательные обследования при госпитализации:

- Углубленный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- Антропометрия (измерение роста и веса);
- Тестирование с помощью опросника MMAS 8;
- Физикальное обследование;
- Общий анализ крови (развернутый);
- Общий анализ мочи;
- Биохимический анализ крови (креатинин, калий, АЛТ, АСТ, общий билирубин, С-реактивный белок, глюкоза крови);
- Анализ крови на ВИЧ;
- При отсутствии или отрицательных результатах – 2-х кратное исследование мокроты: порция А – Xpert MTB RIF/ Ultra + микроскопия КУБ, порция В – посев + микроскопия КУБ;
- Проведение ТЛЧ генотипическими (Xpert MTB/XDR, GenoType MTBDRplus v1 and v2; GenoType MTBDRsl) или фенотипическими методами;
- ЭКГ;
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях – при отсутствии.

Дополнительные обследования (по показаниям):

- Иммунологические исследования (Диаскин тест, Quantiferon TB Gold тест)
- Кровь на гликозированный гемоглобин (у больных с сахарным диабетом);
- Исследования на беременность (экспресс-тест полоски);
- Анализ крови на онкомаркеры;
- Определение антител к вирусу гепатита С и В в крови;
- Определение группы крови и резус-фактора;
- Коагулограмма: фибриноген, время свертываемости, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО);
- Кровь на стерильность;
- Исследования мочи, кала на кислотоустойчивой бактерии (КУБ) или методом Xpert MTB RIF/ Ultra;
- 2-х кратная микроскопия экссудатов;
- Микроскопия экссудатов на клеточный состав;
- Бактериологическое исследование патологического материала на грибы Candida;
- Гистологическое исследование операционно-биопсионного материала;
- Ультразвуковое исследование;
- КТ органов грудной клетки и средостения;
- Фибробронхоскопия (взятие бронхоальвеолярного смыва, биопсия);
- Исследование ФВД;
- Определение остроты зрения и цветового восприятия;
- Определение периферической нейропатии.

3.3. Диагностические критерии

Жалобы[11]:

- кашель с мокротой более 2-х недель (в начале сухой переходящий в продуктивный);
- повышение температуры тела;
- ночная потливость;
- потеря веса.

Анамнез:

- наличие контакта с больным туберкулезом (уровень достоверности D);
- сведения о ранее перенесенном туберкулезе (уровень достоверности D);
- сопутствующие патологии с высоким риском заболевания туберкулезом;
- неудовлетворительные материально - бытовые условия;
- вредные условия производства;
- вредные привычки;
- результаты о прохождении предыдущих флюорографических осмотров.

Физикальное обследование:

- общий осмотр (снижение массы тела, кахексия, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, влажность кожи, усиленный блеск глаз, гектический румянец на щеках (за счет раздражения симпатического отдела нервной системы туберкулезной интоксикацией), западение или расширение межреберных промежутков, западение над- и подключичных ямок, опущение плеча на стороне поражения, увеличение периферических шейных, под-, надключичных, подмышечных лимфоузлов, ограничение подвижности грудной клетки при дыхания на стороне поражения);
- пальпация (усиление или ослабление голосового дрожания, при туберкулезной интоксикации «тургор кожи» значительно снижается, подкожно-жировая клетчатка истончается или отсутствует; пальпируются периферические лимфатические узлы);
- перкуссия (укороченный и тупой перкуторный звук определяют над безвоздушным легким при инфильтратах, фиброзно-очаговых изменениях, экссудативном плеврите; тимпанический звук - над гигантскими кавернами);
- аускультация (дыхание бронхиальное, ослабленное, сухие хрипы над зоной поражения, в области локализации каверны выслушиваются влажные хрипы различного калибра в зависимости от диаметра дренирующих бронхов, шум трения плевры).

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови – норма или снижение показателей красной крови: анемия, лейкоцитоз, моноцитоз, лейкопения, лимфопения, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ);
- бактериоскопия мокроты, мочи на КУБ – обнаруживаются КУБ (1+, 2+,3+);
- молекулярно-генетические методы обследования – определение МБТ методом Xpert MBT/RIF Ultra;
- бактериологическое исследование патологического материала, смывов из бронхов на микобактерию туберкулеза (выделение чистой культуры) – обнаруживаются рост единичных или колоний МБТ;
- определение чувствительности к ПТП генотипическими или фенотипическими методами обследования (Xpert MTB/XDR, GenoType MTBDRplus v1 and v2; GenoType MTBDRsl);
- исследование функции внешнего дыхания – снижение вентиляционной способности легких;

[11] Сводное руководство ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Модуль 2: скрининг. Систематический скрининг на туберкулез [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

– биохимический анализ крови – гипо, диспротеинемия, увеличение мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, гипогликемия, гипергликемия;
– рентгенография обзорная органов грудной клетки (2 проекции) - см. ниже.

Микроскопия (КУБ мокроты)

Микроскопия – это микроскопическое исследование образца мокроты или внелегочного материала, как, например, плевральная жидкость или аспират лимфатических узлов, для выявления кислотоустойчивых бактерий (КУБ). Микроскопия мокроты обычно считается менее чувствительной (25–65%) по сравнению с культуральным исследованием; тем не менее, она помогает оперативно выявить наиболее контагиозные случаи легочного туберкулеза. Исключать легочный туберкулез только на основании отрицательного результата микроскопии нельзя. Микроскопия мокроты может показать отрицательный результат из-за низкой концентрации бактерий в мокроте или плохого качества диагностического образца.

Следует взять 2 образца мокроты: один образец рано утром и один – под непосредственным наблюдением. Как альтернативный вариант, можно взять 2 образца мокроты под непосредственным наблюдением в один и тот же день, с интервалом не менее одного часа.

Микроскопия мокроты используется для следующих целей:
- Диагностика активного туберкулеза легких
- Определение контагиозности заболевания при отсутствии эффективного лечения
- Отслеживание прогресса лечения

Xpert MTB/RIF Ultra

Новейшая версия Xpert MTB/RIF Ultra более чувствительна, по сравнению с действующим вариантом, особенно, в следующих ситуациях:
- отсутствие бактериовыделения, положительный результат образца по посеву;
- образцы, взятые у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ);
- образцы, взятые у детей;
- некоторые внелёгочные образцы.

Тем не менее, Xpert MTB/RIF Ultra также может быть более склонным к обнаружению небольшого количества нежизнеспособных МБТ, особенно у пациентов с «недавней историей» туберкулеза. Это может привести к ложноположительным результатам, особенно среди тех, кто недавно завершил лечение, и тех, у кого в анамнезе был кавернозный туберкулёз лёгких.

Для того, чтобы подчеркнуть очень низкие результаты обнаружения, производитель включил новый результат для теста – «следы».

Рекомендации по **Xpert MTB/RIF Ultra** в качестве начальных тестов у взрослых и детей с признаками и симптомами ТБ легких:

1. У **взрослых** с признаками и симптомами легочного ТБ следует использовать Xpert MTB/RIF Ultra как **первичный диагностический тест** на ТБ и определение устойчивости к рифампицину **в мокроте**;
2. У взрослых с признаками и симптомами легочного ТБ и без ТБ в анамнезе (≤5 лет) или с отдаленным анамнезом лечения ТБ (>5 лет после окончания лечения), Xpert MTB/RIF Ultra следует использовать в качестве начального диагностического теста мокроты на ТБ и устойчивость к рифампицину;
3. У взрослых с признаками и симптомами ТБ легких и с предшествующим анамнезом ТБ и окончание лечения в течение последних 5 лет, Xpert Ultra может использоваться в качестве первоначального диагностического теста мокроты на ТБ и для выявления устойчивости к рифампицину;

4. У взрослых в общей популяции, у которых есть признаки или симптомы ТБ и/или рентгенограмма с изменениями в легких, Xpert MTB/RIF Ultra может заменить культуру в качестве начального теста на туберкулез легких.
5. У **детей** с признаками и симптомами легочного ТБ следует использовать Xpert MTB/RIF Ultra в качестве **первичного диагностического теста** на ТБ и определение устойчивости к рифампицину **в мокроте, желудочном аспирате, аспирате из носоглотки и кале**;
6. У взрослых и детей с признаками и симптомами ТБ менингита Xpert MTB/RIF Ultra следует использовать в спинномозговой жидкости (СМЖ) в качестве начального диагностического теста;
7. У взрослых и детей с признаками и симптомами внелегочного ТБ Xpert MTB/RIF Ultra можно использовать при аспирации лимфатических узлов, биопсии лимфатических узлов, плевральной, перитонеальной, перикардиальная, синовиальная жидкости или мочи в качестве начального диагностического теста для выявления устойчивости к рифампицину;
8. У ВИЧ-позитивных взрослых и детей с признаками и симптомами диссеминированного туберкулеза Xpert MTB/RIF Ultra можно использовать в крови в качестве начального диагностического теста на диссеминированную инфекцию ТБ.

Посев мокроты

Посев мокроты обладает повышенной чувствительностью по сравнению с микроскопией и способен обнаружить низкую бактериальную нагрузку как, например, 10–100 бактерий/мл. Срок проведения исследования составляет 2–6 недель. При диагностике внелегочного туберкулеза посев мокроты является эффективнее мазка мокроты.

Генотипические методы ТЛЧ

В программе существует три вида генотипических тестов:

1. *Xpert MTB/RIF Ultra:*
   a. Тест занимает 2 часа и выполняется непосредственно на образцах мокроты или внелегочных материалах. Тест может выполняться в специализированных подготовленных лабораториях районного уровня;
   b. Тест основан на амплификации ДНК МТБ и имеет два варианта результата:
      i. присутствие микобактерий туберкулезного комплекса (т.е. подтвержденный случай туберкулеза);
      ii. присутствие устойчивости к рифампицину посредством обнаружения мутаций в гене rpoB, который охватывает 95-97% всех штаммов с устойчивостью к рифампицину).
   c. Xpert MTB/RIF Ultra обладает до 98% чувствительностью и до 99% специфичностью при выявлении M. tuberculosis, и до 98% чувствительностью и специфичностью при выявлении устойчивости к RIF по сравнению с культурой;
   d. Xpert MTB/RIF Ultra может использоваться для исследования образцов мокроты как с бактериовыделением, так и без бактериовыделения и поэтому рекомендован к применению в случаях педиатрического туберкулеза.
2. *Line probe assay (LPA) для выявления МЛУ-ТБ (GenoType® MTBDRplus v1 and v2, Hain Lifescience/Bruker):*
   a. Тест основан на амплификации ДНК МТБ из образцов пациентов или изолятов культур и способен выявить наиболее распространенные мутации генов, которые обеспечивают устойчивость штамма к рифампицину (rpoB) и изониазиду (katG и inhA);

b. Устойчивость к изониазиду – мутации в гене katG (высокий уровень устойчивости); мутации в гене inhA (обычно низкий уровень устойчивости и перекрестная резистентность к протионамиду);
c. Срок проведения теста – менее 24 часов; хорошо проводится на образцах с бактериовыделением и наличием роста микобактерий (положительная культура). Менее эффективен в образцах без бактериовыделения;
d. Hain способен обнаружить устойчивость к рифампицину в ≥95% случаев и устойчивость к изониазиду приблизительно в 85% случаев;
e. Для лиц с положительным мазком мокроты или культуральным изолятом МБТ MTBDRplus v1 and v2 могут использоваться в качестве начального теста вместо фенотипического культурального теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) для выявления устойчивости к рифампицину и изониазиду.

3. *LPA для выявления лекарственной устойчивости к препаратам 2-го ряда (GenoType® MTBDRsl, Hain Lifescience/Bruker):*
   a. Тест можно провести на образцах, аналогичных GenoType® MTBDRplus;
   b. Учитывая, что тест способен предоставить результаты ТЛЧ по фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, он будет преимущественно использоваться для оперативного выявления устойчивости к фторхинолонам, поскольку применение Km и Cm сокращается;
   c. При определении результатов ТЛЧ к фторхинолонам, GenoType® MTBDRsl выявляет особые мутации в генах gyrA и gyrB, которые, как известно, ответственны за устойчивость. Чувствительность MTBDRsl при выявлении устойчивости к фторхинолонам составляет 86%, а специфичность 98% по сравнению с культурой;
   d. Высокий уровень чувствительности и эффективности определения устойчивости к фторхинолонам;
   e. Для пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в качестве начального теста может использоваться GenoType® MTBDRsl вместо фенотипического культурального ТЛЧ для выявления устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам 2-го ряда;
   f. Для пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в качестве начального теста может использоваться Xpert МТБ/XDR вместо фенотипического культурального ТЛЧ для выявления устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам 2-го ряда.

Примечание: *При положительном результате XpertMTB/RIF Ultra или LPA у новых случаев считать больного «бактериологически подтвержденным» независимо от результатов микроскопии и направлять экстренное извещение в Санитарно-эпидемиологическую службу (СЭС). Для повторных случаев экстренное извещение в СЭС отправляется при наличии положительных результатов микроскопии, посева или XpertMTB/RIF Ultra или LPA показал результат чувствительности отличающийся, чем в предыдущем эпизоде заболевания.*

Фенотипические методы ТЛЧ

Данные тесты выявляют реакцию изолята на определенный препарат в определенной концентрации, известной также как минимальная ингибирующая концентрация (МИК).

Тесты основаны на измерении роста МБТ в жидких (MGIT) или твердых (ЛЙ) питательных средах, содержащих «критическую» концентрацию препарата. Результаты ТЛЧ обычно доступны примерно через 4 недели после получения положительного результата посева.

При выявлении профилей лекарственной устойчивости методы MGIT и ЛЙ на ТЛЧ имеют одинаковое диагностические значение. С учетом того, что ТЛЧ на MGIT выполняется быстрее, его делают в первую очередь. ТЛЧ на ЛЙ используется в качестве запасного метода в случае неопределенного результата ТЛЧ на MGIT и для мониторинга контроля качества в лаборатории.

Инструментальные исследования:

Характерные рентгенологические признаки туберкулеза органов дыхания

Первичный туберкулезный комплекс (осложненный)	В легочной ткани определяются три компонента первичного комплекса: 1) участок затенения (напоминающий пневмонию) – первичный аффект, негомогенного характера, с размытыми контурами 2) лимфангит 3) лимфаденит (симптом биполярности).
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	Изменение формы легкого: Контуры: выровненный или выпуклый, (норма – в виде запятой) наружные контуры – размытые; корень легкого: ассиметрия, односторонее расширение верхнего средостения, увеличение в ширину или в длину, перифокальная реакция; проекция стволового бронха (при правосторонней локализации) завуалирована или совсем не определяется; легочный рисунок: усиление в прикорневой зоне за счет увеличенных лимфатических узлов.
Очаговый	затенение в диаметре не более 10 мм, выявляется группа очаговых теней малой интенсивности с нечеткими контурами. Размер теней преимущественно средние и крупные – от 4 до – 10 мм.
Инфильтративный туберкулез	неоднородное затенение очаговой структуры без четких границ (часто с участками деструкции), очагов засева, реакция плевры.
Туберкулема легкого	Выявляется тень округлой, овальной формы, с резкими и слегка неровными контурами. Тень интенсивная, иногда в ней выделяются более светлые участки распада полулунной формы или более плотные включения – отложения извести. В легочной ткани вокруг туберкуломы или на расстоянии от нее могут быть видны тени туберкулезных очагов и посттуберкулезных рубцов. При активном процессе присутствует отводящая «дорожка» к корню легкого.
Кавернозный туберкулез	Наличие кольцевидной тени в легочном поле. При свежем кавернозном туберкулезе склеротические явления обычно незначительные, но в дальнейшем наступает сморщивание пораженных отделов, которые пронизаны грубыми тяжами и содержат многочисленные туберкулезные очаги: процесс переходит в фазу цирроза.
Фиброзно-кавернозный туберкулез	Обнаруживают одну или несколько кольцевидных теней, фиброзное уменьшение поражённых отделов лёгкого, полиморфные очаговые тени бронхогенного обсеменения. Очертания внутреннего контура стенки каверны резкие, наружный контур на фоне уплотнённой лёгочной ткани менее чёткий. Иногда в просвете каверны определяют секвестр или уровень жидкости. Характерны очаги засева.
Цирротический туберкулез	Пораженная часть легкого, чаще всего верхняя доля, резко уменьшена, склерозирована. Ее тень на снимках неоднородна из-за сочетания участков склероза, деформированных туберкулезных каверн, плотных очагов, отдельных вздутий легочной ткани. Органы средостения смещены в сторону поражения, межреберные промежутки сужены, имеются плевральные наслоения, соседние отделы легких вздуты. Симптом «плакучей ивы».
Плеврит	Интенсивное гомогенное затемнение с косой верхней границей, идущей книзу и внутри, средостение смещается в здоровую сторону. При выпотах небольшого объема затемнение может занимать лишь реберно-диафрагмальный синус, при этом отмечается высокое расположение купола диафрагмы.
Диссеминированный туберкулез:	Множественные мелкие (не более 2 мм в диа- метре) однотипные очаговые тени, которые симметрично рас- полагаются от верхушек до базальных отделов легких. Очаговые тени имеют округлую форму,

Острый «миллиарный»	малую интенсивность и нечеткие контуры. Они нередко располагаются в виде цепочки, поскольку локализуются по ходу сосудов. Мелкие сосуды на фоне большого количества очагов практически не видны, отчетливо визуализируются лишь крупные сосудистые стволы;
Подострый:	Характеризуется субтотальной очаговой диссеминацией с преимущественной локализацией очаговых теней в верхних и средних отделах легких. Очаговые тени не отличаются особым разнообразием. Они в основном крупные (5—10 мм в диаметре), малой или средней интенсивности (субтотальная крупная равноочаговая диссеминация). Очаговые тени могут располагаться в виде гирлянды по ходу продольных теней сосудов. Контуры очаговых теней обычно нечеткие. Некоторые очаговые тени сливаются и образуют фокусные затемнения с участками просветления, обусловленными распадом легочной ткани. Иногда деструктивные изменения представлены тонкостенными кольцевидными тенями;
Хронический:	Множественные очаговые тени имеют различную величину, форму и интенсивность, что обусловлено разной давностью образования очагов. В верхних и средних отделах легких очаговые тени более крупные, их значительно больше, чем в нижних. Наклонности к слиянию очагов нет. Симметричность обнаруженных на рентгенограмме изменений нарушается по мере появления новых высыпаний. У некоторых больных в обоих легких видны полости распада в виде тонкостенных кольцевидных теней с четкими внутренними и наружными контурами - так выглядят штампованные или очковые каверны. В верхних отделах обоих легких легочный рисунок усилен, деформирован и имеет сетчато-ячеистый характер в связи с выраженным интерстициальным фиброзом. Хорошо видны двусторонние кортико-апикальные плевральные наслоения (шварты). В базальных отделах легочный рисунок обеднен, прозрачность легочной ткани повышена из-за викарной эмфиземы. Отмечают горизонтальное расположение ребер и более низкое стояние куполов диафрагмы. В связи с фиброзом и уменьшением объема верхних долей тени корней легких симметрично подтянуты вверх (симптом «плакучей ивы»). Тень сердца на рентгенограмме имеет срединное положение, а его поперечный размер в области крупных сосудов сужен («капельное сердце»).

3.4. Дифференциальная диагностика

Туберкулёз и наиболее часто дифференцируемые с ним заболевания органов дыхания отличаются большим разнообразием проявлений. В связи с этим с практической точки зрения наиболее удобно проводить дифференциальную диагностику в пределах основных рентгенологических синдромов: патологии корня лёгкого, диссеминированного процесса, ограниченного затемнения, полостного образования, округлого образования, наличия жидкости в плевральной полости (см. Приложение 10).

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

4.1. Общие принципы лечения

1. Лечение должно быть:
   - эффективным за счет использования комбинаций препаратов с возможностью сокращения продолжительности химиотерапии;
   - безопасным благодаря использованию препаратов с доказанным профилем безопасности;
   - простым с точки зрения приема препаратов, удобным для пациентов благодаря отсутствию инъекционных лекарственных средств и меньшему количеству таблеток;
   - доступным для национальной системы здравоохранения.
2. Целью лечения больных ТБ является излечение и/или ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности, социального статуса и адаптации;
3. Критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются:
   - исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
   - стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и бактериологическим исследованиями;
   - регрессия рентгенологических проявлений ТБ;
   - восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни.
4. Лечение больных ТБ проводят комплексно, включая этиотропное, хирургическое (по показаниям), патогенетическое лечение, а также лечение сопутствующих заболеваний.
5. При нарушении глотания, упорной рвоте, бессознательных состояниях, психических заболеваниях, при тяжелых генерализованных процессах, ПТП больным могут назначаться инъекционно.
6. Увеличение активности трансаминаз в 3 раза в процессе химиотерапии без клинических проявлений поражения печени не представляет опасности и не требует отмены химиопрепаратов и/или изменения режима химиотерапии. Обычно повышение активности АЛТ наблюдается в первые дни лечения, в дальнейшем которое нормализуется самостоятельно без каких-либо дополнительных вмешательств. Решение об отмене препарата, снятии больного со стандартного режима лечения и переводе на индивидуальные схемы терапии должно приниматься только по решению ЦВКК учреждения.
7. Химиотерапия проводится в 2 фазы: фаза интенсивной терапии и фаза продолжения лечения. *Фаза интенсивной терапии* направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах. Фаза интенсивной терапии может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции. *Поддерживающая фаза лечения* направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию ТБ процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента;
8. Каждая женщина фертильного возраста (18-45 лет) до начала лечения подлежит обязательному тестированию на беременность с последующей консультацией гинеколога для решения вопроса назначения контрацептивов;
9. Перед началом лечения необходимо проведения тестирования пациента на приверженность к лечению по шкале MMAS 8 для определения статуса приверженности пациента.

4.2. Стационарное лечение

Показания к экстренной госпитализации

- Кровохарканье;
- Легочное кровотечение;
- Пневмоторакс;
- Эмпиема плевры;
- Экссудативный плеврит;
- Легочно-сердечная недостаточность 2-3 степени.

Показания для плановой госпитализации:

- Тяжелые формы легочного ТБ (остро прогрессирующий ТБ, милиарный, генерализованный ТБ, казеозная пневмония);
- Сопутствующие заболевания, требующие интенсивного медицинского наблюдения (глубокий иммунодефицит, сахарный диабет, тяжелая почечно/печеночная недостаточность);
- Беременные женщины при тяжелом течении ТБ;
- наличие выраженных симптомов интоксикации у детей, осложненное течение первичного ТБ;
- ТБ органов дыхания с бактериовыделением;
- Побочные реакции на противотуберкулезное лечение (аллергические, токсические, токсико-аллергические реакции);
- Состояния при легочном ТБ, требующие круглосуточного врачебного наблюдения, обусловленные осложнением и/или нарушением функции органов и систем, а также хирургическим лечением.
- Дифференциально-диагностические случаи, требующие инвазивных вмешательств: открытая биопсия, торакоскопия, ригидная бронхоскопия, пункция перикарда и другие;
- Больные с бактериовыделением, не имеющие постоянного места жительства.

4.3. Амбулаторное лечение

Амбулаторное лечение больных ТБ с начала лечения – это проведение лечения больного в амбулаторных условиях (на базе фтизиатрического диспансера и/или учреждения ПМСП) с первого дня, а также продолжение лечения в амбулаторных условиях после краткосрочного курса стационарного лечения (месяц и менее) для подбора схемы лечения.

Общие принципы амбулаторного лечения

1. Ответственность за проведение амбулаторного лечения возлагается на руководителя того учреждения, к которому прикреплен больной туберкулезом. Указанный руководитель должен обеспечить прием каждой дозы противотуберкулезных препаратов пациентами только под наблюдением медицинских работников.
2. Во всех учреждениях необходимо организовать отдельные комнаты – кабинеты непосредственного контроля лечения (НКЛ), где будет осуществляться прием противотуберкулезных препаратов и санитарного просвещения по туберкулезу. Ответственного за данную комнату необходимо определить из штата среднего медицинского персонала клинического звена данного учреждения.
3. Выдача препаратов больным туберкулезом при проведении амбулаторного этапа лечения осуществляется на базах ПМСП или фтизиатрических отделений по месту жительства (кабинеты НКЛ, где будет осуществляться прием противотуберкулезных препаратов и санитарного просвещения по туберкулезу).
4. Контролируется прием каждой дозы препарата, больные проглатывают препараты в присутствии медицинского работника. Выдача лекарств на руки

больным или их родственникам категорически запрещается и подлежит административному наказанию.

5. Во всех случаях, когда больной не приходит самостоятельно в назначенное время для приема очередной дозы, участковая (патронажная) медицинская сестра обязана обеспечить прием противотуберкулезных препаратов на дому у пациента в тот же день.
6. Если пациент отказывается от приема противотуберкулезных препаратов или если пациента не могут найти по всем известным адресам, участковая (патронажная) медицинская сестра обязана письменно известить о произошедшем факте руководителя фтизиатрического учреждения по месту жительства пациента. Если пропуск лечения составляет более двух месяцев, участковым фтизиатром должен быть решен вопрос о снятии больного с лечения.
7. Участковые фтизиатры и средний медицинский персонал фтизиатрических учреждений должны проводить регулярный мониторинг хода проведения амбулаторного этапа лечения в соответствующих учреждениях ПМСП, в том числе и посещая больных на дому (Приложение 5).
8. Video-DOT-непосредственный контроль лечения под видео наблюдением – может заменить НКЛ, расширяя видео коммуникационные технологии доступности, при надлежащей организации и эксплуатации медицинскими работниками и пациентами.
9. Семейный врач осматривает больного не реже 2 раза в месяц с целью мониторинга лечения и выявления побочных действий ПТП. Запись о результатах осмотра семейный врач вносит в амбулаторную карту пациента. **Семейный врач не назначает, не изменяет и не корректирует схемы лечения туберкулеза.** Однако семейный врач может назначать другие симптоматические и патогенетические препараты, например, витамины, гепатопротекторы и т.д. (консенсус рабочей группы - уровень достоверности D).
10. Участковый фтизиатр осматривает больного не реже 2 раза в месяц с целью мониторинга лечения и выявления побочных действий ПТП. Запись о результатах осмотра участковый фтизиатр вносит в амбулаторную карту пациента. Он может назначать другие симптоматические и патогенетические препараты (консенсус рабочей группы - уровень достоверности D).
11. В случаях появления серьезных побочных реакций семейный врач должен направить больного во фтизиатрическое учреждение.

Критерии отбора больных на амбулаторное лечение с первого дня

- Больные ТБ легких, с отрицательными результатами мазка мокроты, состояние которых не требует круглосуточного наблюдения;
- Больные ТБ легких, с бактериовыделением, условия жизни которых позволяют больному находиться в домашних условиях изолированно.

Критериями для решения вопроса начало лечении больного бактериовыделителя в амбулаторных условиях являются:

- Наличие отдельного помещения (комнаты) для изоляции больного;
- Отсутствие в данном очаге детей до 18 лет, беременных женщин, лиц из групп повышенного риска заболевания туберкулезом и пожилых людей;
- Соблюдение в доме (квартире) больного мер инфекционного контроля;
- Наличие и правильное использование респиратора медицинским и/или ухаживающим персоналом на период бактериовыделения у больного, а также использование хирургической маски больным;
- Высокая приверженность больного к лечению ТБ;
- Наличие лиц, ухаживающих за больным;
- Регулярная, бесперебойная поставка ПТП для лечения больного на дом и непосредственный контроль приема препаратов больным;

– Возможность обеспечения еженедельного осмотра больного фтизиатром, но не реже 2 раза в месяц.

4.4. Мероприятия по инфекционному контролю

Мероприятия, проводимые на амбулаторном этапе:

– Места ожидания и помещения для приема пациентов должны быть хорошо вентилируемыми в соответствии с требованиями СанПИН;
– Кашляющие лица обслуживаются в первую очередь;
– Кашляющие пациенты не должны находиться в одной очереди с пациентами, у которых отсутствуют симптомы похожие на ТБ, или среди пациентов детского возраста, с беременными и роженицами;
– В кабинете для обследования не допускается пребывание более одного пациента;
– Санитарно-просветительная работа среди контактных лиц и лиц из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом.

Мероприятия, проводимые на стационарном этапе:

– Клинические отделения разделяются друг от друга в соответствии с эпидемиологическим статусом больных (по результатам мазка мокроты, результатам Xpert MTB/RIF Ultra или ТЛЧ) и обеспечиваются отдельным входом-выходом для пациентов;
– Пациенты с бактериовыделением размещаются в профильных отделениях, в отдельных палатах или боксах;
– Пациент с бактериовыделением (контагиозный больной) до получения результата ТЛЧ должен содержаться в изоляторе/либо в одноместной палате;
– После получения результата ТЛЧ пациент в тот же день переводится из изолятора в профильное клиническое отделение;
– Питание и приём препаратов пациентов с бактериовыделением проводятся в палате;
– Соблюдение режима проветривания при отсутствии механической вентиляции (в холодное время года по 5-10 минут ежечасно, в теплое время чаще);
– Оснащение системами механической вентиляции помещений с высоким риском передачи ТБ инфекции;
– Соблюдение пациентами этикета кашля (прикрывать маской или салфеткой рот и нос во время кашля и контакта с персоналом);
– Применение индивидуальных средств защиты: маски (для пациентов), респираторы (для медработников).

4.5. Классификация противотуберкулезных препаратов

ПТП 1 ряда	**ПТП 2 ряда**		
	Группа А	**Группа В**	**Группа С[12]**
Изониазид (H) Рифампицин (R) Пиразинамид (Z) Этамбутол (E)	Левофлоксацин (Lfx) Моксифлоксацин (Mfx) Бедаквилин (Bdq) Линезолид (Lzd)	Клофазимин (Cfz) Циклосерин (Cs)	Этамбутол (E) Деламанид (Dlm) Пиразинамид (Z) Имипенем-циластатин (Imp-Cln)[13] или Меропенем (Mpm) Амикацин (Am) Протионамид (Pto) или Этионамид (Eto)

[12] Препараты Группы С расставлены по приоритету, таким образом Этамбутол > ПАСК
[13] Imp-Cln всегда назначают с Амоксициллин/клавулановой кислотой, который по отдельности больше не является ПТП;

Парааминосалициловая кислота (Pas)
Претоманид (PA)[14]

4.6. Лечение больных с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза

Общие принципы:

1. Больным с новыми случаями легочного ТБ паралельно с микроскопией обязательно следует провести тесты Xpert MTB RIF/Ultra или GenoType® MTBDRplus v1/v2 или другие тесты одобренные ВОЗ[15], без результатов хотя бы одного из этих исследований **начинать лечение запрещается!**
2. Больным с повторными случаями легочного ТБ **запрещается начинать лечение** по поводу ЛЧ-ТБ на основании только микроскопии, без результатов ТЛЧ (Xpert MTB RIF/Ultra, Xpert MTB/XDR, HAIN или MGIT) с чувствительностью к препаратам 1 ряда;
3. Больным с отрицательными результатами Xpert MTB RIF/Ultra, в процессе ожидания результатов ТЛЧ на питательных средах, назначается лечение ПТП 1 ряда, если:

- Пациенты никогда ранее не получали лечение от туберкулеза или принимали противотуберкулезные препараты 1 ряда менее одного месяца;
- Отсутствуют данные о близком контакте с ЛУ-ТБ;

4. Если культура отрицательная (например, среди детей или людей, живущих с ВИЧ), следует тщательно оценивать и учитывать историю контактов при назначении режима лечения;
5. Больной с положительной клинико-рентгенологической картиной заболевания, но с отрицательными результатами Xpert MTB RIF/Ultra, выявленный из близкого контакта с лицом ЛЧ-ТБ, определяется как больной с ЛЧ-ТБ и подлежит лечению по схемам ЛЧ-ТБ;
6. При лечении пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ рекомендуется использовать комбинированные препараты с фиксированными дозами (КПФД) в виде таблеток, а не отдельные лекарственные формы (условная рекомендация, низкая степень достоверности фактических данных)[16];
7. Для больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, продолжительность курса терапии должна быть по крайней мере такой же, как и у больных ТБ без ВИЧ-инфекции (настоятельная рекомендация, высокая степень достоверности фактических данных)[11];
8. В отношении людей, живущих с ВИЧ, необходимо начинать АРТ как можно раньше, в течение **двух недель** после начала лечения туберкулеза, независимо от количества клеток CD4. Для взрослых и подростков (настоятельная рекомендация, низкая или умеренная степень достоверности фактических данных); для детей и младенцев (настоятельная рекомендация, очень низкая степень достоверности фактических данных);
9. При лечении пациентов с туберкулезным менингитом следует назначать первичную адъювантную кортикостероидную терапию дексаметазоном или преднизолоном с постепенным снижением дозы в течение 6–8 недель (настоятельная рекомендация, умеренная достоверность фактических данных)[17].
10. При лечении пациентов с туберкулезным перикардитом можно применять первичную адъювантную кортикостероидную терапию (условная рекомендация, очень низкая степень достоверности фактических данных)[12];

---

[14] Претоманид рекомендован ВОЗ при назначении в комплексе с бедаквилином и линезолидом;
[15] WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, https://coinfection.net/wp-content/uploads/2021/11/9789240029415-eng.pdf2
[16] Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[17] Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

11. При лечении всех случаев заболевания легочным ТБ следует назначать 6-месячный курс лечения с применением рифампицина: **2HRZE/4HR** (настоятельная рекомендация, высокая степень достоверности фактических данных). В качестве альтернативы, лицам в возрасте 12 лет и старше с легочным ЛЧ-ТБ могут получать лечение по 4-месячной схеме с применением изониазида, рифапентина, моксифлоксацина и пиразинамида: **2HPMZ/2HPM**;
12. При назначении альтернативной схемы лечения 2HPMZ/2HPM, кроме результата RIF-S по Xpert MTB RIF/Ultra необходимо иметь результаты **изониазид и фторхиналон чувствительности** по Xpert MTB/XDR;
13. Рекомендуется, если это возможно, назначать при лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ежедневный приём на протяжении всего курса терапии (настоятельная рекомендация, высокая степень достоверности фактических данных)[12].

Лечения ЛЧ-ТБ назначается:

- Новым больным ТБ легких, с результатом RIF-S по Xpert MTB RIF/Ultra и/или Xpert MTB/XDR, до получения полных результатов ТЛЧ[18];
- Повторным случаям ЛЧ-ТБ, с подтверждением RIF-S по Xpert MTB RIF/Ultra и/или Xpert MTB/XDR до получения результатов ТЛЧ (HAIN, MGIT) к препаратам 1 ряда;
- Новым больным туберкулезом с отрицательными результатами Xpert MTB RIF/Ultra и/или Xpert MTB/XDR, в процессе ожидания результатов ТЛЧ на питательных средах, которые ранее не получали лечение туберкулеза или не имели контакта с больным ЛУ-ТБ.

4.6.1. Стандартный режим лечения ЛЧ-ТБ

2 месяца $H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}$ / 4 месяца $H_{75}R_{150}$.

Для сокращения количества принимаемых препаратов и повышения приверженности к лечению взрослым больным назначаются комбинированные препараты с фиксированными дозами. Для интенсивной фазы лечения 1 таблетка содержит 4 препарата: рифампицин (150 мг), изониазид (75 мг), пиразинамид (400 мг), этамбутол (275 мг). Для поддерживающей фазы лечения 1 таблетка содержит 2 препарата: рифампицин (150 мг), изониазид (75 мг).

При непереносимости комбинированной таблетки рекомедуется применение **$H_{75}R_{150}$ + Z_{400} + E_{400} / $H_{75}R_{150}$.**

В ходе лечения требуется постоянная корректировка дозировки в соответствии с массой тела пациента, поскольку масса тела может измениться. В случае пропуска приема полных доз длительность интенсивной/ поддерживающей фазы терапии увеличивают до приема 56/112 доз.

Примечание: *Назначение или перевод с таблетированных форм на инъекционные формы изониазида и рифампицина, этамбутола показано при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, поражении ЦНС, тяжелом состоянии больного, распространенном и осложненном течении ТБ органов дыхания, в случаях невозможности перорального приема.*

Продление интенсивной фазы лечения проводится по решению ЦВКК в следующих случаях:

- При отсутствии конверсии мазка мокроты через 2 месяца лечения, режим терапии **$H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}$** продлевают на 1 месяц (28 доз);

[18] Результаты ТЛЧ к препаратам 1-го ряда (HREZ), как правило, будут доступны уже в течение месяца. Для ускорения принятия решения о начале лечения используются молекулярные экспресс-тесты. Режимы лечения следует пересмотреть по мере готовности дальнейших результатов ТЛЧ.

- При распространенных формах ТБ легких при незначительной клинико-рентгенологической динамики процесса через 2 месяца лечения, режим терапии $\mathbf{H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}}$ продлевают на 1 месяц (28 доз).
- При отсутствии конверсии мокроты на 3 месяце и незначительная клинико-рентгенологическая динамика рекомендовано дополнительное тестирование образцов мокроты на ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам 1 и 2 ряда.

Примечание: *Лечение ЛЧ-ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц проводится по стандартным режимам, но с удлинением срока лечения в интенсивной 4 месяца $H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}$ и поддерживающей 7 месяца $H_{75}R_{150}$ фазах лечения*.

Продление поддерживающей фазы лечения проводится по решению ЦВКК в следующих случаях:

- Легочной ТБ, распространенный (диссеминированный, милиарный, распространенный деструктивный) до 7 месяцев;
- Внелегочной ТБ, распространенный (ТБ менингит, костно-суставной ТБ, мочеполовой ТБ) до 10 месяцев.

В зависимости от полученного результата ТЛЧ проводят коррекцию химиотерапии (см. приложение 8).

4.6.2. Альтернативный режим лечения ЛЧ-ТБ

2 месяца HPMZ / 2 месяца HPM.

Он предусматривает **ежедневный приём** изониазида (H), рифапентина (P), моксифлоксацина (M) и пиразинамида (Z) в течение **восьми недель**, а затем ежедневный приём изониазида, рифапентина и моксифлоксацина в течение **девяти недель**.

Доза рифапентина составляла 1200 мг в сутки, моксифлоксацина 400 мг в сутки, изониазида и пиразинамида согласно массы тела. Для этого режима не существует комбинированных препаратов с фиксированными дозами в виде таблеток, все препараты принимаются раздельно.

В ходе лечения требуется постоянная корректировка дозировки в соответствии с массой тела пациента, поскольку масса тела может измениться. В случае пропуска приёма полных доз длительность интенсивной/ поддерживающей фазы терапии увеличивают до приема 56/63 доз.

Критерии включения:

Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше с массой тела более 40 кг с лекарственно-чувствительным ТБ легких могут получать этот режим лечения.

Критерии исключения:

- пациенты с массой тела менее 40 кг;
- пациенты с тяжелым внелегочным ТБ (например, туберкулезный менингит, диссеминированный ТБ, костно-суставной ТБ или абдоминальный ТБ);
- ЛЖВ с числом CD4 менее 100 клеток/мм3;
- дети и подростки в возрасте до 12 лет;
- беременные, кормящие и женщин в послеродовом периоде.

4.6.3. Выбор режима лечения ЛЧ-ТБ

Локализация процесса	Продолжительность интенсивной фазы		Продолжительность поддерживающей фазы	
	HRZE	HPMZ	HR	HPM
Легочной – ПТК, очаговый, инфильтративный без деструкции, туберкулома,	56 доз	56 доз	112 доз	63 доз
ТБ бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей, гортани, носа, глотки, полости рта	56 доз	56 доз	112 доз	63 доз
Внелегочной – периферических л/у, ВГЛУ, ТБ плеврит	56 доз	56 доз	112 доз	63 доз
Легочной – распространенный (инфильтративный с деструкцией казеозная пневомния, диссеминированный, милиарный, деструктивный – кавернозный, ФКТ, цирротический)	84 доз	-	196 доз	-
Внелегочной – ТБ менингит, костно-суставной ТБ, мочеполовой ТБ, абдоминальный ТБ)	56 доз	-	280 доз	-

4.6.4. Рекомендованные дозировки при лечении ЛЧ-ТБ у взрослых:

Препарат	Суточная доза	Рекомендованная доза по массе тела				
		30-35 кг	36-45 кг	46-55 кг	56-70 кг	>70 кг
Изониазид	4-10 мк/кг	450 мг	450 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Рифампицин	8-10 мк/кг	450 мг	450 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Рифапентин	-	-	-	1200 мг	1200 мг	1200 мг
Этамбутол	15-20 мг/кг	800 мг	800 мг	1200 мг	1200 мг	1200 мг
Пиразинамид	20-30 мк/кг	1000 мг	1500 мг	1500 мг	1500 мг	2000 мг
Моксифлоксацин	-	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг

Дозировки по массе тела пациента при назначении комбинированных препаратов:

Фаза	Масса тела (кг)			
	30-37 кг	38-54 кг	55-70 кг	> 71 кг
Интенсивная фаза $H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}$	2	3	4	5
Поддерживающая фаза $H_{75}R_{150}$	2	3	4	5

Курс приёма препаратов:

- Для стандартного режима (HRZE/HR) суточная доза препаратов принимается в один приём, 7 дней в неделю, как для интенсивной, так и для поддерживающей фазы лечения. В случае возникновения признаков непереносимости ПТП суточную дозу можно разделить на два и более приема;
- Для альтернативного режима (HPMZ/HPM) суточная доза препаратов принимается в несколько приёмов, в течении дня, 7 дней в неделю, как для интенсивной, так и для поддерживающей фазы лечения;
- В воскресенье и другие нерабочие дни (праздники) ПТП выдаются на руки больному или близкому родственнику под расписку;

При нежелательных реакциях на ПТП:

- Меняется кратность, время приема и способ введения препаратов;

- После временной отмены препаратов при выраженных аллергических реакциях лечение возобновляется сниженной дозой препарата, которая постепенно повышается до необходимой суточной дозы;
- При не купируемых побочных явлениях какого-либо ПТП производится его временная или полная отмена;
- Медикаментозное лечение нежелательных реакций проводится соответственно протоколам лечения возникших осложнений.

4.6.5. График исследований при лечении пациентов с ЛЧ-ТБ

Исследование	Начало терапии	Интенсивная фаза		Поддерживающая фаза			
		1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц
Микроскопия	X		X			X	X
HAIN / Xpert	X						
Посев (MGIT/ЛЙ)	X		X	#		X	X
ТЛЧ	X		#	#		#	#
ОАК	X	Повторить по показаниям					
АЛТ	X	Повторить по показаниям					
Рентгенография	X		X				X
Гликированный гемоглобин	X	Повторять по показаниям					
Гепатит С	X						
Гепатит В	X						
Беременность	X						
ВИЧ	X						
Острота зрения	X				X		
Вес	X	X	X	X	X	X	X

Если на 2-ом месяце лечения у пациента сохраняется бактериовыделение, следует собрать у пациента еще 2 образца мокроты и отправить их в лабораторию на повторный гено- и фенотипические ТЛЧ, а также повторить мазок на следующем месяце.

Если через 2 месяца и далее у пациента сохраняется бактериовыделение, следует повторить гено- и фенотипические с ТЛЧ.

Для пациентов с обширным поражением легких при клиническом и микробиологическом излечении следует повторить рентгенографию по окончании лечения для использования в качестве исходного снимка в случае рецидива в будущем. Следует обратить внимание, что остаточные изменения на рентгенограмме могут присутствовать и при успешном завершении лечения туберкулеза. При подозрении на отсутствие излечения ввиду сохранения изменений на рентгенограмме грудной клетки необходимо провести их корреляцию с симптомами и назначить дальнейшие микробиологические исследования.

Для больных с сахарным диабетом необходимо сдать гликированный гемоглобин. При назначении этамбутола пожилым пациентам, а также пациентам с диабетом и патологиями зрения в анамнезе необходимо ежемесячно проводить проверку зрения (острота зрения и тест Ишихары).

ВОЗ не рекомендует проводить мониторинг исходной электрокардиограммы (ЭКГ) для пациентов, проходящих лечение по альтернативной схеме (при отсутствии клинических показаний), при этом лабораторный мониторинг, такой как функциональные тесты печени, осуществляется одинаковым образом для обеих схем[19].

[19] Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4.7. Лечение больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза

Общие принципы:

1. Ввиду высоких показателей лекарственной устойчивости к препаратам 1-го и 2-го ряда, всем пациентам необходимо проводить как молекулярные исследования, так и посев. Если лечение начато противотуберкулезными препаратами 2 ряда на основании результатов Xpert MTB RIF/Ultra, его необходимо далее скорректировать согласно полученным результатам ТЛЧ к препаратам 2 ряда в соответствии с приложением 8.
2. Повторным случаям **запрещается начинать** лечение по поводу МЛУ-ТБ на основании только Xpert MTB RIF/Ultra, без результатов ТЛЧ (HAIN или MGIT) на чувствительность к препаратам 2 ряда;
3. Больной с отрицательными результатами Xpert MTB RIF/Ultra, впервые выявленный из близкого контакта с лицом ЛУ-ТБ, определяется как больной с ЛУ-ТБ и подлежит лечению по схемам ЛУ-ТБ, скорректированным по устойчивости контакта до получения результатов ТЛЧ;
4. Использование растворимых таблеток с детскими дозировками рекомендуется по сравнению с взрослыми дозировками лекарственных препаратов 2 ряда при лечении детей с ЛУ-ТБ.
5. Эмпирическое лечение ЛУ-ТБ – это схема лечения для каждого больного, которая разрабатывается индивидуально на основе анамнеза противотуберкулезного лечения больного с учетом результатов ТЛЧ контакта больного или ***при клинико-рентгенологическом прогрессировании процесса на фоне лечения препаратами первого ряда***, только по решению Лечебного Консилиума.
6. Индивидуальное лечение – это схема лечения для каждого больного, которая разрабатывается индивидуально на основе анамнеза противотуберкулезного лечения больного, переносимости препаратов и результатов ТЛЧ;
7. Lfx и Mfx следует принимать отдельно от антацидов, препаратов железа, магния и витаминов (с интервалом в 2 часа). Следует избегать употребления большого количества молочных продуктов, так как это может повлиять на уровень содержания фторхинолонов;
8. Если назначается Bdq, то в течение первых двух недель Bdq и все другие препараты по возможности, должны приниматься 7 дней в неделю.
9. Каждая женщина фертильного возраста (18-45 лет) подлежит обязательному тестированию на беременность с последующей консультацией гинеколога для решения вопроса назначения контрацептивов.

4.7.1. Выбор режима при лечении ЛУ-ТБ с чувствительностью к рифампциину

Профиль резистентности	Режим	Продолжи-тельность	Лабораторные исследования
Монолекарственная устойчивость к H (чувствительность к R, E, Z и фторхинолонам) Новые случаи	R-E-Z-Lfx	6 месяцев	Мазок и культура ежемесячно, при положительных результатах посева ТЛЧ на 2-ом, 4-ом и 6-ом месяцах
Монолекарственная устойчивость к H (чувствительность к R, E, Z и фторхинолонам) Повторные случаи принимавшие ПТП 1 ряда	R-E-Z-Lfx-Lzd Предпочтительно Lzd Альтернатива Cfz	9 месяцев	Мазок и культура ежемесячно, при положительных результатах посева ТЛЧ на 2-ом, 4-ом и 6-ом месяцах
Полилекарственная устойчивость к H и E (чувствительность к R, Z и фторхинолонам)	R-Z-Lfx-Lzd Предпочтительно Lzd	12 месяцев	Мазок и культура ежемесячно, при положительных результатах

	Альтернатива Cfz		посева ТЛЧ на 2-ом, 4-ом и 6-ом месяцах
Полилекарственная устойчивость к H и Z (чувствительность к R, E и фторхинолонам)	R-E-Lfx-Lzd Предпочтительно Lzd Альтернатива Cfz	12 месяцев	Мазок и культура ежемесячно, при положительных результатах посева ТЛЧ на 2-ом, 4-ом и 6-ом месяцах
Полилекарственная устойчивость к H, Z и E (чувствительность к R и фторхинолонам сохранена)	Рассмотреть возможности лечения по режимам МЛУ-ТБ		

Основные особенности лечения ЛУ-ТБ:

1. Необходимо предусмотреть наличие и доступность быстрых молекулярных тестов (Xpert MTB RIF/Ultra и Xpert MTB RIF/XDR), чтобы обеспечить проведение ТЛЧ как минимум к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, поскольку от результатов ТЛЧ к этим препаратам зависит выбор оптимального первоначального режима лечения ЛУ-ТБ;
2. Невозможность проведения планового ТЛЧ среди всех пациентов, несмотря на все прилагаемые усилия, не должна препятствовать началу лечения РУ/МЛУ-ТБ в рамках режима, поскольку от этого лечения может зависеть жизнь пациента, однако при этом следует всегда помнить о возможных рисках неэффективного лечения и повышения уровня лекарственной устойчивости, что впоследствии снизит вероятность эффективного излечения;
3. При отсутствии ТЛЧ к бедаквилину и линезолиду на момент начала лечения лечащий врач должен оценить вероятную эффективность этих препаратов, опираясь на историю применения ПТП в лечении конкретного пациента, спектр лекарственной устойчивости контакта и новейшие репрезентативные данные, полученные по итогам эпиднадзора в отношении соответствующей группы населения (DRS);
4. При составлении режима лечения необходимо учитывать достоверную историю лечения бедаквилином и линезолидом;
5. В случае отсутствия индивидуального ТЛЧ выбор и разработка режимов лечения РУ/МЛУ-ТБ в значительной степени зависят от данных, полученных по итогам DRS;
6. Всем лицам с РУ/МЛУ-ТБ лечение должно быть приведено в соответствие со стандартами, включая поддержку и медицинский уход, ориентированные на нужды и интересы пациента, получение информированного согласия, активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств (аМБЛ) и регулярный мониторинг состояния пациентов для оценки эффективности режимов лечения;
7. В порядке предпочтения схемами лечения РУ/МЛУ-ТБ являются:

– 6-месячные полностью пероральные схемы лечения с бедаквилином, претоманидом, линезолидом с моксифлоксацином или без него (BPaLM/BPaL);
– затем 9-месячные полностью пероральные схемы лечения РУ/МЛУ-ТБ, содержащие бедаквилин;
– и только потом 18-20 месячные более длительные схемы лечения РУ/МЛУ-ТБ.

8. Решения относительно оптимальных режимов лечения должны приниматься исходя из вероятной эффективности, безопасности, предпочтений пациентов и клинической оценки, а также с учетом результатов тестирования на чувствительность, истории лечения пациента, его возраста, тяжести и локализации его заболевания;
9. У канамицина и амикацина высокая перекрестная устойчивость, таким образом, практическая ценность амикацина у пациентов с высокой устойчивостью к канамицину, скорее всего будет незначительной;

10. Иногда вследствие токсичности или побочных эффектов необходимо отменить один препарат. В таких случаях пациента необходимо представить на лечебный консилиум для определения эффективности текущего режима. Добавление другого препарата следует рассматривать в тех случаях, когда в режиме лечения недостаточно эффективных препаратов;
11. Результаты генотипических исследований и фенотипического ТЛЧ могут не совпадать. В этих случаях необходимо связаться с лабораторией, чтобы уточнить, что результат был правильно сообщен. Как и в случае со всеми результатами ТЛЧ, важно изучить историю лечения пациента и повторить посев и ТЛЧ, чтобы исключить наличие лабораторной ошибки;
12. Было доказано, что Bdq и Dlm по отдельности являются весьма безопасными препаратами. Оба лекарства рекомендованы при лечении РУ/МЛУ-ТБ, однако до настоящего времени их совместное применение было ограниченным. Их применение (в комбинации) оправдано среди пациентов с высокой устойчивостью, однако своевременный мониторинг и ведение побочных эффектов остаются чрезвычайно важными факторами;
13. Как правило, следует избегать совместного применения Mfx, Bdq и Cfz (три препарата, которые сильно увеличивают интервал QT) либо при их использовании следует чаще проводить мониторинг ЭКГ. Необходимо учитывать, что у Bdq длительный период полураспада и замена Lfx на Mfx после того как прием Bdq был прекращен, может все равно привести к кардиотоксичности;
14. Lfx и Mfx следует принимать отдельно от антацидов, препаратов железа, магния и витаминов (с интервалом в 2 часа). Следует избегать употребления большого количества молочных продуктов, так как это может повлиять на уровень содержания фторхинолонов;
15. Если назначается Bdq, то в течение первых двух недель Bdq и все другие препараты по возможности, должны принима ься 7 дней в неделю.

Оценка рисков неэффективного лечения до начала лечения и рекомендованные режимы

Риск неэффективного лечения	**Критерии**	**Рекомендованный режим и длительность**
Низкий уровень	✓ Препараты 2-го ряда (включая Bdq) ранее не применялись или меньше чем 1 месяц и ✓ ТЛЧ подтверждает чувствительность фторхинолонам (результат invalid не учитывается) или ✓ ТЛЧ показывает устойчивость к фторхинолонам и ✓ Нет других противопоказаний к использованию КРЛ и ✓ Ограниченные формы легочного и внелегочного процесса и ✓ Отсутствие костно-суставного ТБ, ТБ ЦНС или милиарного ТБ	Краткосрочный режим лечения (КРЛ) 6-9 месяцев
Средний уровень	✓ Препараты 2-го ряда (включая Bdq) ранее применялись и	Стандартный режим 18-20 месяцев

	✓ ТЛЧ не показывает устойчивость к фторхинолонам (**приемлемы результаты invalid**) и ✓ Деструктивные и распространённые формы легочного процесса и ✓ Отсутствие известных контактов с лицами с устойчивостью или с неблагоприятным исходом лечения препаратами Bdq, Lzd, Cfz или фторхинолонами (Lfx или Mfx)	
Высокий уровень	✓ Препараты 2-го ряда (включая Bdq) ранее применялись более 1 месяца и/или ✓ ТЛЧ показывает устойчивость к фторхинолонам и/или ✓ Известные контакты с лицами с устойчивостью, неблагоприятным исходом лечения с препаратами Bdq, Lzd, Cfz или фторхинолонами (Lfx или Mfx)	Краткосрочный режим лечения (КРЛ) 6-9 месяцев Стандартный или индивидуальный режим 18-20 месяцев

4.7.2. Выбор режима при лечении ЛУ-ТБ с устойчивостью к рифампциину

Риск неэффективного лечения	Режим	Продолжительность
Низкий уровень риска	Bdq-Pa-Lzd-Mfx 4-6 мес Bdq-Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E-Hh-Eto(Lzd) / 5 мес Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-Cs (мКРЛ) *к лечению добавить Витамин B_6*	26 недель/7 дней в неделю 9-11 месяцев / 7 дней в неделю 9-11 месяцев / 7 дней в неделю
Средний уровень риска	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-Cs *к лечению добавить Витамин B_6*	18-20 месяцев
Высокий уровень риска	Bdq-Pa-Lzd-Cfz Bdq-Pa-Lzd Bdq- Dlm-Lzd-Cfz-Cs *к лечению добавить Витамин B_6*	26 недель/7 дней в неделю 26-39 недель / 7 дней в неделю 18-20 месяцев
Все уровни риска: противопоказания или непереносимость или устойчивость к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm	Следует назначить как минимум четыре вероятно эффективных препарата; в качестве основных из групп A и B, другие препараты на основании чувствительности согласно ТЛЧ и предшествующей истории лечения. В целом, следует ограничить общее количество препаратов **до шести** и добавлять препараты только при их вероятной эффективности, выявленной на основании истории предшествующего лечения (например, Imp/cln, Am, Pto, Pas, Z, E). Продолжительность: 18-20 месяцев	

- Краткосрочные режимы **Bdq-Pa-Lzd-Cfz** и **Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-Cs (мКРЛ)** могут применяться только в рамках страновых операционных исследований, согласно утвержденным протоколам исследований;
- У больных с РУ/МЛУ-ТБ с чувствительностью или устойчивостью к фторхинолонам разрешается применять Bdq или Dlm **на протяжении всего курса лечения**;
- Продолжительность применения Imp/cln и Amx/clv **не более 12 месяцев**;
- Продолжительность применения Am не **более 6 месяцев**.

4.7.3. Режимы BPaLM / BPaL

Рекомендовано использовать для лечения пациентов с РУ/МЛУ-ТБ 6-месячный режим, состоящий из бедаквилина, претоманида, линезолида (600 мг) и моксифлоксацина, вместо 9-месячных или более длительных режимов. (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)

Пациентам с РУ/МЛУ-ТБ необходимо провести ТЛЧ к фторхиналонам ускоренными методами (Xpert MBT/XDR или GenoType® MTBDRplus); в целях его проведения не следует откладывать начало лечения в режиме BPaLM, однако результаты теста должны определять решение о том, следует ли сохранить или исключить моксифлоксацин. При подтвержденной устойчивости к фторхинолонам следует начать или продолжить режим BPaL без моксифлоксацина.

Пациентам с более чем трехкратным превышением показателей ферментов печени по сравнению с верхней границей нормы назначение BPaLM/BPaL не рекомендуется, поскольку бедаквилин и претоманид связаны с повышением уровня таких ферментов.

Пациентам с уже имеющейся периферической нейропатией 3-4 степени тяжести, в качестве альтернативного варианта может использоваться 9-месячный режим с этионамидом (без линезолида). Пациентам с уровнем гемоглобина менее 80 г/л или количеством тромбоцитов менее 75 000/мм^3, в качестве альтернативного варианта может использоваться 9-месячный режим с этионамидом (без линезолида).

Показания к применению

Краткосрочный полностью пероральный режим лечения рассматривается для назначения пациентам с РУ/МЛУ-ТБ, которые соответствуют следующим критериям:

- ✓ ТБ легких или любые формы внелегочного ТБ, за исключением ТБ ЦНС, костей и суставов и диссеминированного (милиарного) ТБ;
- ✓ возраст от 14 лет;
- ✓ отсутствие информации о наличии у пациента аллергии на любой из препаратов, входящих в состав режима BpaLM;
- ✓ отсутствие информации о наличии у пациента устойчивости к бедаквилину, линезолиду, деламаниду или претоманиду, либо пациент не принимал ни один из компонентов режима в течение 4 или более недель; если продолжительность предыдущего приема компонентов режима составила более 4 недель, пациенту может быть назначен режим BPaLM при условии уверенного исключения устойчивости к соответствующим препаратам;
- ✓ лица с любым ВИЧ-статусом;
- ✓ отсутствие ШЛУ-ТБ;
- ✓ отсутствие беременности и кормление грудью.

Состав режима BPaLM / BPaLC / BPaL

Препарат	Доза
Бедаквилин (таблетка 100 мг)	400 мг 1 р/сут в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю
Претоманид (таблетка 200 мг)	200 мг 1 р/сут

Линезолид (таблетка 600 мг)	600 мг 1 р/сут
Моксифлоксацин (таблетка 400 мг)	400 мг 1 р/сут
Клофазимин (капсулы 100мг)	100мг 1 р/сут

Изменение доз бедаквилина, моксифлоксацина и претоманида не допускается. Замена **моксифлоксацина на левофлоксацин** также не допускается.

Желательно сохранять полную дозировку **линезолида** на всем протяжении лечения, однако при возникновении серьезных токсических эффектов, связанных с этим препаратом, дозировка линезолида может быть снижена до **300 мг** либо прием препарата может быть прекращен и вновь возобновлен при появлении возможности. Желательно не менять дозировки линезолида в течение первых **9 недель** лечения.

При диагностированном неврите зрительного нерва любого уровня показано постоянное прекращение приёма линезолида. При периферической нейропатии уровня 2 дозировку линезолида необходимо снизить до 300 мг в день, перед снижением дозы возможен перерыв в приёме препарата продолжительностью 1–2 недели. При периферической нейропатии уровня 3–4 в большинстве случаев необходимо полностью прекратить приём линезолида, в некоторых случаях после перерыва в приёме препарата продолжительностью 1–2 недели и возврата к уровню 2 приём линезолида можно возобновить при переносимости и если нежелательные реакции 3–4 уровня не вернутся (этот подход требует осторожности, поскольку может закончиться возникновением у пациента тяжелой, болезненной и инвалидизирующей стойкой периферической нейропатии).

Миелосупрессия (даже уровня 3–4) обычно проходит после перерыва в приёме линезолида продолжительностью 1–2 недели с последующим снижением дозы до 300 мг в день.

Продолжительность лечения

Пациентам с чувствительностью к фторхинолонам может быть назначен режим **BPaLM** продолжительностью **6 месяцев (26 недель)**. Если устойчивость к фторхинолонам будет выявлена после начала лечения, из этого режима можно исключить моксифлоксацин и продолжить лечение в варианте BPaL.

Если режим **BPaL** применяется с самого начала или пациента переводят на него позже, продолжительность лечения может быть увеличена до **9 месяцев (39 недель**) (с момента начала лечения в режиме BPaLM/BPaL).

Подобное продление режима BPaL может применяться при отсутствии конверсии культуры или при отсутствии клинического ответа на лечение (на основе клинической оценки лечащего врача) на 4–6-м месяце лечения. При необходимости возместить пропущенные дозы общая продолжительность лечения может быть увеличена не более чем на 1 месяц.

Временное прекращение всего режима лечения допускается в тех случаях, когда имеются подозрения на токсичность, вызванную приемом препаратов. Возвращение к полноценному режиму может рассматриваться после перерыва в лечении продолжительностью не более 14 дней (подряд) или не более 4 недель (не подряд, в общей сложности). Пропуски приёмов препаратов следует возместить и прибавить к сроку лечения.

При переходе с режима BPaLM на BPaL датой начала лечения следует считать дату начала режима BPaLM, поскольку пациент продолжал получать три эффективных препарата на протяжении всего периода лечения.

Изменение режима лечения

Изменение дозировок бедаквилина и претоманида запрещается. Если возникает необходимость окончательно прекратить приём бедаквилина или претоманида, то режим лечения BPaLM/BPaL прекращается полностью.

Дозы линезолида могут быть скорректированы после первых 9 недель лечения в случае возникновения нежелательных реакций. После непрерывного приема **линезолида** в течение **9 недель** можно при необходимости сократить его дозировку до **300 мг** в сутки. В случае необходимости окончательно прекратить приём линезолида в течение первых 9 недель лечения, следующих подряд, режим прекращается полностью.

Если приём линезолида отменяется в последующие недели режима при том, что его общая оставшаяся продолжительность не превышает 8 недель, режим можно считать завершенным при условии приема остальных компонентов.

При отмене только моксифлоксацина режим может быть продолжен в варианте BPaL.

Переход на индивидуальный длительный режим могут быть предложены в следующих ситуациях:

- перерыв в приёме всех компонентов режима составил более 2 недель подряд;
- перерыв в приёме всех компонентов режима составил более 4 недель не подряд (в общей сложности).

Если пациент пропустил много приёмов линезолида, продлевать ему режим BPaL до 9 месяцев следует с осторожностью. Вместо этого можно рассмотреть возможность перевода на индивидуальный длительный режим.

Отмена режима

Некоторые пациенты могут столкнуться с необходимостью отмены режима BPaLM/BPaL. В таких случаях следует провести оценку состояния пациента и подобрать для него индивидуальный длительный режим, составленный на основании перечня приоритетных препаратов. К наиболее распространенным причинам, которые могут потребовать отмены режима, относятся безрезультатность лечения, невозможность принимать линезолид достаточно долго по причине нежелательных реакций или наступление беременности во время лечения.

4.7.4. Девятимесячный полностью пероральный режим

Рекомендовано использование для лечения пациентов с РУ/МЛУ-ТБ и исключенной устойчивостью к фторхинолонам 9-месячный полностью пероральный режим вместо более длительных (18-месячных) режимов. (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)

Состав режима

Фаза	Режим	Продолжи-тельность	Дозирование
Интенсивная	А) Bdq(6 мес.)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/Pto	4-6 месяца	7 дней в неделю
	Б) Bdq(6 мес.)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Lzd(2 мес.)		
Поддерживающая	А) 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E	5 месяца	7 дней в неделю
	Б) 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E		

Если по истечении 4 месяцев у пациента сохраняется положительный результат мазка мокроты продолжительность интенсивной фазы увеличивается до 6 месяцев.

Линезолид назначается только в течение первых **2 месяцев** лечения. Для раннего выявления связанных с линезолидом нежелательных реакций, особенно гематологического профиля (внезапное или значительное снижение уровня

гемоглобина, количества нейтрофилов или тромбоцитов), очень важен клинический и гематологический контроль.

Отмена высокодозного изониазида производится по истечении 4 или 6 месяцев – в зависимости от решения о продолжении лечения, которое принимается на основе статуса мокроты на 4-м месяце лечения.

В режиме может использоваться как левофлоксацин, так и моксифлоксацин, поскольку эти препараты продемонстрировали одинаковую эффективность при лечении РУ/МЛУ-ТБ. Несмотря на то что курс левофлоксацина состоит из большего количества таблеток, предпочтительно назначать именно его, так как приём моксифлоксацина связан с более высоким риском удлинения интервала QT.

Показания к применению

- ✓ пациент с подтвержденной устойчивостью по меньшей мере к рифампицину и исключенной устойчивостью к фторхинолонам;
- ✓ отсутствие подтвержденной устойчивости к бедаквилину, клофазимину, этионамиду или линезолиду либо отсутствует подозрение на неэффективность этих препаратов (в зависимости от того, какие из них предполагается включить в режим);
- ✓ пациент ранее принимал бедаквилин, фторхинолоны, клофазимин, этионамид/протионамид или линезолид (в зависимости от того, какие из препаратов предполагается включить в режим) в течение менее чем 1 месяца. При продолжительности приема свыше 1 месяца данный режим может быть назначен таким пациентам, если будет исключена устойчивость к конкретным препаратам, прием которых проводился в этот период;
- ✓ отсутствии обширного или тяжелого поражения и тяжелой формы внелегочного ТБ;
- ✓ дети 0-17 и взрослые;
- ✓ любой ВИЧ-статусе;
- ✓ беременный или кормящие женщины: таким пациенткам может быть показан 9-месячный режим с линезолидом, однако им не следует назначать 9-месячный режим с этионамидом;
- ✓ дети и взрослые, не имеющих бактериологического подтверждения ТБ или статуса устойчивости, но нуждающихся в лечении МЛУ/РУ-ТБ на основании клинических признаков и симптомов ТБ (включая результаты рентгенографии), а также на основании контакта с подтвержденным случаем РУ/МЛУ-ТБ в анамнезе.

Изменения и отмена режима

Бедаквилин обычно назначается на 6 месяцев с возможностью продления до 9 месяцев, если продолжительность начального этапа режима увеличивается с 4 до 6 месяцев в связи с положительным результатом мазка мокроты на 4-м месяце лечения.

Линезолид назначается только на 2 месяца. Если на протяжении этого срока пациент пропускает отдельные приёмы линезолида, пропущенные дозы могут быть добавлены в конце 2-месячного периода, если пациент хорошо переносит препарат. Однако, если устойчивость к фторхинолонам была надежно исключена, настоятельной необходимости возмещать пропущенные дозы нет.

Не следует уменьшать дозировку линезолида ниже рекомендованной, чтобы смягчить тяжесть нежелательных реакций. Если в течение первых 2 полных месяцев лечения (без учета отдельных пропущенных доз, которые могут быть добавлены в конце 2-месячного периода) у пациента возникает непереносимость полной дозировки линезолида (600 мг для взрослых), пациента следует перевести либо на 9-месячный режим с этионамидом

(если чувствительность к фторхинолонам подтверждена и пациент не является беременной женщиной), либо на индивидуальный длительный режим без линезолида.

Протионамид может использоваться вместо этионамида.

Моксифлоксацин может использоваться вместо левофлоксацина, если существует возможность для тщательного контроля ЭКГ (при необходимости).

Если по какой-либо причине у пациента возникает непереносимость пиразинамида или этамбутола в составе 9-месячного режима, на поддерживающем этапе один из этих препаратов (но только один) можно отменить без необходимости перехода на длительный режим.

При возникновении непереносимости к двум или более вышеперечисленным препаратам в составе 9-месячного режима необходимо перевести пациента на длительный режим.

Если прием любого другого компонента 9-месячного режима (бедаквилина, левофлоксацина/моксифлоксацина, линезолида/этионамида или клофазимина) придётся прекратить досрочно при причине токсичности или непереносимости, пациента также следует перевести на индивидуальный длительный режим.

Решение о продлении начального этапа лечения с 4 до 6 месяцев, которое принимается на 4-м месяце режима, должно быть основано на бактериологическом статусе мазка мокроты пациента. Если результат мазка на 4-м месяце является отрицательным (вне зависимости от статуса на момент начала лечения), пациент может переходить к поддерживающему этапу лечения. При положительном результате мазка на 4-м месяце начальный этап продлевается до 6 месяцев.

По истечении 6-го месяца лечения у врача должны иметься результаты посева культуры образцов, взятых на 4-м и, возможно, 5-м месяце, а также результаты микроскопии мокроты из образцов, взятых на 5-м и 6-м месяце. При сохранении положительного результата посевов культуры на 5-м и 6-м месяце выставляется исход – неэффективное лечение!

При выявлении устойчивости к фторхинолонам, пациента следует перевести на другой режим: если пациент ранее принимал бедаквилин и линезолид в течение менее чем 1 месяца и у него отсутствует устойчивость к любым компонентам режима BPaL, ему может подойти 6-месячный режим BPaL.

Пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения после начала 9-месячного полностью перорального режима, с большой долей вероятности принимали основные компоненты этого режима на протяжении более чем 1 месяца. В подобных случаях ТЛЧ к основным компонентам режима может занять некоторое время, поэтому до получения результатов ТЛЧ таким пациентам может потребоваться начать длительный индивидуальный длительный режим.

4.7.5. Длительные режимы (18-20 месяцев)

Состав длительных режимов (18–20 месяцев) формируется на основе групп препаратов, рекомендованных для применения в длительных режимах, в зависимости от характера лекарственной устойчивости пациента.

Причины отказа от применения коротких режимов могут быть связаны с возрастом пациентов, дополнительной устойчивостью (включая устойчивость к фторхинолонам и другим препаратам группы А, например, при ШЛУ-ТБ), непереносимостью основных компонентов коротких режимов, степенью тяжести заболевания, беременностью, определенными типами внелегочного ТБ или другими осложнениями, требующими индивидуального подхода.

Для пациентов с РУ/МЛУ-ТБ, находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в него все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех ПТП с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами в случае прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.).

Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения РУ/МЛУ-ТБ, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет **18–20 месяцев**; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения РУ/МЛУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения **конверсии культуры** составляет **15–17 месяцев**; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);

Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения РУ/МЛУ-ТБ с использованием **амикацина**, предлагается интенсивный этап продолжительностью **6–7 месяцев**; его длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).

Показания к применению

- ✓ тяжелый внелегочной ТБ;
- ✓ дополнительная устойчивость к основным компонентам коротких режимов;
- ✓ отсутствие ответа на терапию в рамках коротких режимов (например, при безрезультатном лечении в виде отсутствия бактериологической конверсии, при отсутствии клинического ответа, при развитии устойчивости или при потере для последующего наблюдения);
- ✓ непереносимость компонентов коротких режимов;
- ✓ беременные и кормящие женщины, которым не подходят короткие 9-месячные полностью пероральные режимы по причине тех или иных клинических условий;
- ✓ дети младше 14 лет, которые не могут получать терапию в рамках BPaLM/BPaL или по какой-либо причине не могут воспользоваться 9-месячным режимом.

Состав и продолжительность режимов лечения

Результаты ТЛЧ	Режим	Продолжительность
Фторхиналон-чувствительный	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-Cs	18-20 месяцев
Фторхиналон-устойчивый	Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm	18-20 месяцев
Противопоказания или непереносимость или устойчивость к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm	Индивидуальный режим из 4 или 6 вероятно эффективных препаратов	18-20 месяцев

Пациенты, получающие лечение по стандартным режимам, должны получать его в общей сложности на протяжении 18-20 месяцев, однако в ситуации, когда у пациентов тяжесть заболевания незначительна и имеется быстрая положительная реакция на лечение, продолжительность может быть сокращена лечебным консилиумом:

- Незначительная рентгенологическая картина при отсутствии полостей распада;
- Пациенты с изначальным отрицательным результатом посева;
- Конверсия культуры в течение первых двух месяцев с момента начала лечения

Дополнительные рекомендации:

1. Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
2. Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);
3. Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет (Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);
4. Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
5. У детей младше 6 лет с РУ/МЛУ-ТБ может применяться полностью пероральный режим с бедаквилином (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
6. Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);
7. Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
8. Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
9. Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет (Условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);
10. У детей младше 3 лет с РУ/МЛУ-ТБ деламанид может использоваться в составе длительных режимов (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
11. Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
12. Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
13. Амикацин можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при тех же условиях (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
14. Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (Условная рекомендация против применения, очень низкая степень уверенности в фактических данных);
15. Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (Условная рекомендация против применения, очень низкая степень уверенности в фактических данных);

16. Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ (Настоятельная рекомендация против применения, низкая степень уверенности в фактических данных).

4.7.6. График исследований при лечении РУ/МЛУ-ТБ

Исследование	Начало терапии	ПТП	Сроки проведения исследований	Комментарии
Мазок	X	-	Ежемесячно	
Xpert MTB/Rif	X	-	-	
LPA (Hain к 1-му и 2-му ряду)	X	-	-	
Посев	X	-	Ежемесячно	
ТЛЧ	X	-	Любой положительный посев после 3-го месяца лечения	
Рентгенограмма	X	-	На шестом месяце, а затем в конце лечения	Дополнительно при клиническом ухудшении
Масса тела	X	-	Ежемесячно	В конце каждого месяца
ВИЧ	X	-	Повторить при клинических показаниях	
Гепатит B / C	X	-	Повторить при клинических показаниях	
Тест на беременность	X	-	Повторить при клинических показаниях	
ЭКГ	X	Bdq, Cfz, Mfx, Lfx, Dlm	Первоначально один раз в две недели (в течение одного месяца), затем 1 раз в месяц при отсутствии отклонений	Особое внимание уделить пациентам, принимающим 2 и более препарата, вызывающих удлинение QT (Bdq, Dlm, Mfx/Lfx, Cfz)
ТТГ	X	Eto, Pto, Pas	Каждые шесть месяцев при приёме Eto/Pto или ПАСК (каждые 3 месяца у ВИЧ-положительных пациентов) и при наличии признаков/симптомов гипотиреоза	
ОАК развернутый с подсчетом тромбоцитов	X	Lzd	Первоначально один раз в две недели (в течение одного месяца), затем раз в месяц при отсутствии отклонений	
Гликированный гемоглобин	X	-	Для больных с СД каждые три месяца	
АЛТ, АСТ, билирубин	X	-	Ежемесячно	
Креатинин	X	-	Ежемесячно	
Амилаза	X	Bdq	Ежемесячно	Пока принимает Bdq
ЛДГ	X	Lzd	Ежемесячно	Если в схеме лечения имеется Lzd
Сывороточный калий (K^+)	X	-	Ежемесячно	
Сывороточный магний (Mg^{2+})	X	-	При наличии клинических показаний	Следует проверить сывороточный магний, если K+ низкий
Альбумин	X	DLM	При наличии клинических показаний, для пациентов, получающих DLM	
Сахар в крови	X	-	Для пациентов с сахарным диабетом: регулярный мониторинг в соответствии с рекомендациями эндокринолога.	

			Для пациентов без сахарного диабета - при наличии клинических показаний	
Полное офтальмологическое обследование, включая тест поля зрения	X	Lzd, E	Исходный анализ для пациентов из группы риска, которые начинают получать Lzd, E и как указано во время лечения с применением Lzd, E	
Острота зрения, включая тест Ишихары	X	-	Ежемесячно пока получает Lzd, E	Исходный анализ для всех пациентов.
Аудиометрия	X	Am	При наличии клинических показаний	
Осмотр фтизиатра	X	-	Каждый месяц	
Экспресс скрининг периферической нейропатии	X	Lzd, Cs, H	Ежемесячно	
Психосоциальное консультирование	X	-	1-2 месяцы в 2 недели один раз, с 3-8 месяцы ежемесячно, с 9 месяца до конца курса лечения повторить по показаниям. При необходимости следует направить к психиатру	

4.7.7. Дозировка препаратов для взрослых при лечении ЛУ-ТБ

Препарат	**Доза/ форма выпуска**	**Рекомендованная доза по массе тела**				
		30-35 кг	**36-45 кг**	**46-55 кг**	**56-70 кг**	**>70 кг**
Изониазид (высокая доза)	300 мг таблетка	450 мг	450 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Этамбутол	400 мг таблетка	800 мг	800 мг	1200 мг	1200 мг	1200 мг
Пиразинамид	500 мг таблетка	1000 мг	1500 мг	1500 мг	1500 мг	2000 мг
Левофлоксацин	250 мг таблетка	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг таблетка	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Линезолид	600 мг таблетка	300 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Бедаквилин	100 мг таблетка	По 4 таблетки (400 мг) 1 раз/сутки в течение 2 недель, затем по 2 таблетки (200) мг/сутки 3 раза в неделю (пн., ср., пт.)				
Клофазимин	100 мг капсула	100 мг	100 мг	100 мг	100 мг	100 мг
Циклосерин	250 мг капсула	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	750 мг
Деламанид	50 мг таблетка	По 2 таблетки 100 мг 2 раза/сутки (суточная доза – 200 мг)				
Амикацин	500мг/2мл ампула	2,5 мл	3,0 мл	3-4 мл	4 мл	4 мл
Протионамид 15-20мг/кг	250 мг таблетка	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	4 гр саше	8г	8г	8г	8г	8 - 12 г
Претоманид	200 мг таблетка	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг
Витамин B_6	100 мг таблетка	50 мг на каждые 250 мг циклосерина **ИЛИ** не менее 50 мг при приеме линезолида или изониазида				

Имипенем / циластатин	500+500мг ампула	2 ампула (1000мг + 1000 мг) х 2 раза в день каждые 12 часов
Амоксициллин / клавулоновая кислота	875+125мг таблетка	3 таблетки/сутки (1 таб утром + 2 таб вечером), за 30 мин до имипенема (только в сочетании с имипенемом/циластатином)

4.8. Лечение туберкулеза в особых случаях

БЕРЕМЕННОСТЬ

До прохождения первого обследования перед началом лечения все пациентки детородного возраста должны пройти тест на беременность.

В ходе лечения рекомендуется пользоваться методами контрацепции. Ввиду того, что оральные контрацептивы могут снизить эффективность лечения из-за возможного лекарственного взаимодействия, рекомендуется использовать инъекционные и барьерные методы, которые являются рекомендуемыми противозачаточными мерами.

Беременные пациентки должны пройти тщательное обследование с учетом срока гестации. Для беременных пациенток следует тщательно оценивать риски и преимущества лечения; первоочередная цель должна состоять в достижении конверсии по посеву мокроты для защиты здоровья матери и ребенка, как до, так и после рождения. Необходимо детально обсудить с матерью риски и преимущества лечения туберкулеза.

Лекарственно-чувствительный туберкулез:

ПТП 1-го ряда безопасны для лечения беременных женщин и кормящих матерей. Для ЛЧ-ТБ, схема **HRZE/HR** обладает высокой эффективностью при условии завершения лечения, причем риск развития ТБ у плода или новорожденного низок, поэтому беременность прерывать не нужно.

Кормящим матерям следует рекомендовать продолжать грудное вскармливание. Ранняя диагностика и правильное лечение ТБ у матери является самой важной защитой новорожденного.

Беременным пациенткам, принимающим рифампицин, следует назначить витамин К. Рифампицин может усилить метаболизм витамина К, что может привести к нарушению свертываемости крови. Рекомендуется назначение витамина К в качестве профилактики для матери и новорожденного ребенка в случае приема рифампицина во время беременности.

Для матери: Фитоменадион (витамин К) перорально – 10 мг/сут. в течение 15 дней до предполагаемой даты родов. Даже с учетом принятых мер новорожденному ребенку следует назначить витамин К в/м для профилактики геморрагической болезни.

Для новорожденного: Фитоменадион (витамин К) в/м: 1 мг однократно в день рождения.

Все беременные пациентки, принимающие изониазид, должны также получать профилактическое лечение периферической невропатии, вызываемой изониазидом, получая пиридоксин 10–25 мг/сутки совместно с ПТП.

Лекарственно-устойчивый туберкулез

Некоторые препараты для лечения ЛУ-ТБ могут оказать негативное влияние на плод. Ввиду того, что большинство тератогенных эффектов возникает в первый триместр беременности, следует избегать лечения в этот период за исключением тяжелобольных пациенток.

Протионамид может усилить тошноту и рвоту во время беременности. Он может оказывать тератогенное действие и, по возможности, следует избегать его назначения беременным пациенткам.

Аминогликозиды могут привести к повреждениям слуха и дисфункции почек плода и относительно противопоказаны.

У пациенток во втором и третьем триместре беременности риск тератогенного влияния снижается. В любом случае, выбранный режим лечения следует обсудить на консилиуме. Некоторым тяжелобольным пациенткам требуется лечение потенциально тератогенными препаратами для снижения риска летального исхода для матери и плода.

Новорожденные дети находятся в группе повышенного риска развития диссеминированного ТБ, поэтому необходимо свести к минимуму близкий контакт младенца с матерью при наличии у нее бактериовыделения, а также обеспечить мать респираторами и инструкциями по их использованию (санитарное просвещение матери).

Мать и ее ребенок, по возможности, должны быть полностью разделены. Тем не менее, если у матери положительный результат анализа мазка мокроты, уход за ребенком должен, если это возможно, быть оставлен членам семьи до тех пор, пока мать не станет отрицательной по мазку мокроты. Когда мать и младенец находятся вместе, они должны находиться в хорошо проветриваемых помещениях или на открытом воздухе. Мать должна надевать респиратор до тех пор, пока ее результат мокроты не станет отрицательным.

Все случаи беременности с предполагаемым *туберкулезом необходимо вынести на обсуждение центрального консилиума врачей.*

Классификация ПТП, применяемых для лечения беременных женщин

ПТП	Категория	Комментарии
Фторхинолоны	C	В исследованиях на животных наблюдалась артропатия. Тем не менее, существует несколько клинических случаев безопасного применения фторхинолонов во время беременности; преимущества могут перевесить риски.
Линезолид	C	В исследованиях на животных наблюдались нежелательные явления со стороны репродуктивной функции, в том числе токсичность для матери. Данные об использовании линезолида во время беременности ограничены.
Бедаквилин	B	В исследованиях на животных продемонстрировал отсутствие значительных нежелательных явлений, однако исследований на людях не проводилось; отсутствует информация о применении. На настоящий момент все данные об эффективности бедаквилина основаны на исследованиях фазы II
Циклосерин	C	Проникает в плаценту, однако в исследованиях на животных не наблюдались значительные нежелательные явления.
Клофазимин	C	Не рекомендуется ввиду ограниченности данных (наблюдались как случаи нормального исхода, так и смерти новорожденного). Может вызвать временную пигментацию кожных покровов новорожденного при приеме во время лактации или беременности матери.
Этамбутол	C	Исследование на животных выявили доказательства тератогенности, когда животные получали данный препарат в высокой дозе во время беременности. Данных по исследованию касательно тератогенности у людей нет
Деламанид	не применимо	Не рекомендуется производителем в связи с отсутствием данных

Пиразинамид	C	Рекомендован ВОЗ, однако в исследованиях на животных зарегистрировано возможность тератогенного влияния.
Имипенем	C	Данные по исследованию на животных не смогли выявить доказательства тератогенности, но данных очень мало. Данных по исследованию касательно тератогенности у людей нет
Амикацин	D	Вызывает ототоксичность. Противопоказан при беременности.
Протионамид	C	Протионамид проникает в плаценту; в исследованиях на животных наблюдался тератогенный эффект. Не рекомендуется при беременности.
ПАСК	C	Данные по исследованию на животных выявили смешанные доказательства тератогенности. Данных по исследованию касательно тератогенности у людей нет.

Категория A
Строго контролируемые исследования, проведенные надлежащим образом, продемонстрировали отсутствие риска для плода при применении в первом триместре беременности (риск применения в последующих триместрах не подтвержден).

Категория B
Исследования влияния на репродуктивную функцию животных продемонстрировали отсутствие риска для плода; надлежащих строго контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось.

Категория C
Исследования влияния на репродуктивную функцию животных продемонстрировали нежелательные явления у плода; надлежащих строго контролируемых исследованиях на людях не проводилось, однако предполагаемые преимущества приема препарата для беременной женщины могут превышать возможные риски.

Категория D
Существует риск для человеческого плода, подтвержденный данными о побочных эффектах в период пострегистрационного применения или во время исследований с участием людей, однако предполагаемые преимущества приема препарата для беременной женщины могут превышать возможные риски.

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Наличие сочетанной инфекции туберкулеза и ВИЧ значительно повышает риски как развития активного туберкулеза, так и более быстрого прогрессирования ВИЧ до СПИД. Поэтому пациенты с туберкулезом должны сдать анализ на ВИЧ и получать надлежащую консультацию по ВИЧ; причем анализ на ВИЧ следует проводить при получении согласия пациента. Все больные сочетанной инфекцией туберкулеза-ВИЧ должны получать антиретровирусную терапию, так как она замедляет развитие СПИД и снижает смертность. В соответствии с национальным протоколом, все пациенты с сочетанной инфекцией туберкулеза-ВИЧ должны быть направлены в центр лечения ВИЧ и находиться под постоянным наблюдением для поддержания приверженности к лечению. Все пациенты с сочетанной инфекцией туберкулеза-ВИЧ должны начать лечение ко-тримоксазолом (бисептол) без консультации инфекциониста на протяжении всего курса лечения туберкулеза. Необходимо обсудить лечение ВИЧ с сотрудниками центра ВИЧ и фтизиатрами.

Пациенты с лекарственно-чувствительным и ЛУ-ТБ должны начать антиретровирусную терапию в течение первых 8 недель после начала противотуберкулезного лечения или в течение первых 2 недель, если у пациентов наблюдается выраженная иммуносупрессия (например, при количестве клеток CD4 менее 50 ед/мм3). При наличии туберкулезного менингита, АРТ следует начинать после 4 недель терапии ТБ,

но в течение первых 8 недель после начала противотуберкулезного лечения, независимо от числа CD4-лимфоцитов и лекарственной устойчивости к ПТП. При обсуждении случаев с сочетанной инфекцией туберкулеза-ВИЧ следует пригласить лечащего специалиста по инфекционным заболеваниям. Лекарственное взаимодействие с ПТП представлено в приложении 4.

ГЕПАТИТЫ

Противотуберкулезные препараты H, R, Z, E, Eto/Pto, PAS, Bdq и фторхинолоны обладают эффектами гепатоцеллюлярного повреждения, вызывающие гепатит. Из трех препаратов первого ряда рифампицин имеет наименьшую вероятность вызвать гепатоцеллюлярные повреждения, хотя он вызывает холестатическую желтуху. Пиразинамид является наиболее гепатотоксичным из трех препаратов первого ряда. Рекомендуется регулярная проверка функционального состояния печени и в первые месяцы проведения терапии может наблюдаться незначительное преходящее повышение уровня трансаминаз в сыворотке.

Незначительное повышение трансаминаз часто является допустимым. Многие клиницисты не приостанавливают лечение до тех пор, пока уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) для бессимптомных пациентов не превысит норму в 3 раза. Более чувствительный индикатор функционального состояния печени – это уровень АЛТ. Повышение АСТ может указывать на отклонения в мышцах, сердце или в почках. Если АЛТ больше повышена, чем АСТ, то это указывает на поражение печени.

После нормализации уровня трансаминаз, необходимо постепенно возобновить противотуберкулезную терапию, последовательно добавляя новый препарат каждые три-четыре дня, постоянно контролируя уровень трансаминаз в сыворотке перед добавлением каждого нового препарата. Если найден препарат, который вероятнее всего вызвал гепатит, он отменяется и надо заменить его на менее гепатотоксическй препарат.

В целом, больные с хроническим заболеванием печени не должны принимать Z. Все другие препараты использовать можно, но рекомендуется внимательно следить за ферментами печени. В некоторых случаях, возможно, отложить противотуберкулезное лечение до тех пор, пока не будет устранена проблема острого гепатита. В других случаях, когда ТБ необходимо лечить во время острого гепатита, самым безопасным вариантом будет комбинация четырех негепатотоксичных препаратов. Во время лечения рекомендуется проводить плановый скрининг сывороточных проб ферментов печени.

Рекомендуемые схемы при остром гепатите:
2(3) месяца H-Lfx-E + 6 месяцев H-R.

Рекомендуемые схемы при хроническом гепатите:
2 месяца H-R-Lfx-E + 6 месяцев H-R или 2 месяца H-Lfx-E + 10 месяцев H-E.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Поскольку нарушения кислотно-щелочного и водно-солевого баланса являются серьезными осложнениями почечной недостаточности, необходимо, по возможности, избегать каких-либо нефротоксичных препаратов. В случае тяжелой почечной недостаточности следует приостановить парентеральную терапию, в целом, и рассмотреть возможность госпитализации. Тактика ведения данного состояния включает поддерживающий уход с коррекцией нарушения водно-солевого баланса и объема. В таких случаях рекомендуется привлечь нефролога.

Лекарственно-чувствительный туберкулез:

Изониазид, рифампицин и пиразинамид удаляются из организма с желчью, поэтому больным с почечной недостаточностью эти препараты можно назначать в стандартной дозировке. Больные с тяжелой почечной недостаточностью вместе с изониазидом должны получать пиридоксин.
Этамбутол выделяется из организма почками. При возможности регулярно контролировать функцию почек и лечение этамбутолом можно проводить в уменьшенных дозах.
Схема лечения для больных с почечной недостаточностью: 2 HRZ/6HR

Лекарственно-устойчивый туберкулез

Аминогликозиды, капреомицин, этамбутол, циклосерин и имипенем с цилостатином являются нефротоксичными препаратами. В начале лечения следует провести анализ уровней креатинина и мочевины крови (приоритет в исследовании – определение уровня креатинина с расчетом его клиренса) и следить за этими показателями регулярно на протяжении всего курса лечения ЛУ-ТБ, в особенности, когда больные получают парентеральную терапию. Больные, в анамнезе которых имеется почечное заболевание/либо почечные симптомы (включая сопутствующие состояния, такие как ВИЧ, диабет и васкулиты), преклонный возраст (более 65 лет), длительное применение ибупрофена, низкий индекс массы тела, должны наблюдаться более внимательно.

Формула для оценки функции почек (расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина)

Уравнение Cockcroft and Goult

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times 1{,}2}{\text{Скр}} \times (0{,}85 \text{ для женщин}),$$

где возраст выражается в годах, Скр – сывороточный креатинин в ммоль/л и вес в кг.
Формула Голта-Коккрофта: Клиренс креатинина (или СКФ) = (140-возраст) х вес/72 х Скр х (0,85 для женщин),

где возраст выражается в годах, Скр – сывороточный креатинин в мг/дл (миллиграмм на децилитрах) и вес в кг. https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/

Номограмма определения хронической почечной недостаточности

Возраст, лет (женщины)														Возраст, лет (мужчины)												
креат	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
50	134	130	125	121	117	113	109	105	101	98	94	91	88	148	143	138	133	129	124	120	116	112	108	104	101	97
60	126	122	118	114	110	106	102	99	95	92	89	86	83	138	133	128	124	120	115	111	108	104	100	97	93	90
70	108	104	100	97	94	90	87	84	81	79	76	73	71	129	125	120	116	112	108	105	101	98	94	91	88	85
80	92	89	86	83	80	77	74	72	69	67	65	62	60	122	118	113	110	106	102	99	95	92	89	86	83	80
90	80	77	74	72	69	67	64	62	60	58	56	54	52	106	102	98	95	92	89	85	83	80	77	74	72	69
100	70	68	65	63	61	59	57	55	53	51	49	48	46	93	90	87	84	81	78	75	73	70	68	65	63	61
110	62	60	58	56	54	52	51	49	47	46	44	42	41	83	80	77	75	72	69	67	65	63	60	58	56	54
120	56	54	52	51	49	47	46	44	42	41	40	38	37	75	72	69	67	65	63	60	58	56	54	52	51	49
130	51	49	48	46	44	43	41	40	39	37	36	35	33	68	65	63	61	59	57	55	53	51	49	48	46	44
140	47	45	43	42	41	39	38	36	35	34	33	32	31	62	60	58	56	54	52	50	48	47	45	44	42	41
150	43	41	40	39	37	36	35	34	32	31	30	29	28	57	55	53	51	49	48	46	45	43	41	40	39	37
160	40	38	37	36	34	33	32	31	30	29	28	27	26	53	51	49	47	46	44	43	41	40	38	37	36	35
170	37	36	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	49	47	46	44	43	41	40	38	37	36	34	33	32
180	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	23	46	44	43	41	40	38	37	36	34	33	32	31	30
190	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	23	22	21	43	41	40	38	37	36	35	33	32	31	30	29	28
200	30	29	28	27	26	25	25	24	23	22	21	21	20	40	39	37	36	35	34	33	31	30	29	28	27	26
230	26	25	24	23	22	21	21	20	19	19	18	17	17	34	33	32	31	29	28	27	27	26	25	24	23	22
260	22	21	21	20	19	19	18	17	17	16	16	15	14	29	28	27	26	25	25	24	23	22	21	21	20	19
300	19	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	25	24	23	22	21	21	20	19	19	18	17	17	16
330	17	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	22	21	20	20	19	18	18	17	17	16	15	15	14
360	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	20	19	18	18	17	17	16	15	15	14	14	13	13
400	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10	9	9	9	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11
430	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10
460	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10
500	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9
530	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	7	12	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8
560	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	6	12	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8
600	8	8	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	7	7	7
Мкмоль/л	СКФ, мл/мин (CKD-EPI)													СКФ, мл/мин (CKD-EPI)												

	ХБП 1 ст		ХБП 2 ст		ХБП 3а ст		ХБП 3b ст		ХБП 4 ст		ХБП 5 ст

4.9. Хирургическое лечение

Выбор хирургического вмешательства, как одного из метода лечения туберкулеза легких, может быть применен в любой период химиотерапии при наличии показаний. Целью хирургического вмешательства является санация основного объема/очага специфического процесса и предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания.

Для своевременного и квалифицированного отбора больных на хирургическое лечение необходимо:

- преемственность в работе фтизиатров и фтизиохирургов;
- обязательная консультация хирургом больных с сохраняющимися полостными изменениями в легких, сформированными туберкуломами и крупными очагами по завершению интенсивной фазы лечения в терапевтических отделениях.

Каждый больной, поступивший на лечение в терапевтическое отделение, должен с первых дней знать о возможности оперативного лечения при неэффективности химиотерапии.

Все операции можно разделить на две группы: диагностические (при не установленном диагнозе туберкулеза легких) и лечебные (при установленном диагнозе туберкулеза легких). Диагностические операции выполняются при невозможности установить этиологию поражения другими методами диагностики: подозрение на злокачественные поражения легких и плевры, диссеминированный процесс в легких, плевриты неясной этиологии, лимфоаденопатия средостения.

Виды лечебных операций по времени выполнения

1. Экстренные:
    - Массивное легочное кровотечение

- Напряженный спонтанный пневмоторакс

2. Неотложные:
   - Повторное кровохарканье, которое не может быть остановлено с помощью других методов лечения
   - Неуклонное прогрессирование туберкулеза, несмотря на адекватную полихимиотерапию (казеозная пневмония)
3. Плановые:
   - Деструктивный туберкулез легких у больных с сохранением участка деструкции, несмотря на адекватную специфическую химиотерапию
   - Персистирующее бактериовыделение по мазку или культуре, несмотря на адекватную специфическую химиотерапию
   - Осложнения и последствия туберкулезного процесса (кровохарканье, спонтанный пневмоторакс или пиопневмоторакс, эмпиема плевры, панцирный плеврит или перикардит, ателектаз, бронхиальные свищи, стеноз бронха или трахеи, бронхоэктазии, аспергиллома, крупные очаги, цирроз и др.)
   - Ликвидация осложнений предыдущей операции

Противопоказания к операции:

1. Обширный двусторонний ТБ процесс
2. Активный ТБ трахеи и крупных бронхов
3. Тяжелое нарушение функции легких
4. Сердечная недостаточность 3-4 ст.
5. Индекс массы тела менее 50% от нормального значения
6. Тяжёлые сопутствующие заболевания: декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки, печеночная и почечная недостаточность, иммунодефицитные состояния, болезни крови и т.п.

Примечание: *Индекс массы тела рассчитывается по формуле $I = m/h^2$, где: m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах и измеряется в кг/м^2. Норма 18,5 – 24,99*

Следует подчеркнуть, что должен быть многодисциплинарный подход к пациенту, а решение об операции должно быть принято совместно на консилиуме врачами фтизиатрами, хирургами, анестезиологами и другими специалистами. При активном туберкулезе органов дыхания: перед проведением плановой операции специфическая химиотерапия должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкуломы – не менее 1 месяца). Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.

Для ранее леченных больных с обострениями, оперативное вмешательство выполняется после снятия перифокального воспаления, а при отсутствии последнего сразу после установления диагноза. При осложнениях и последствиях туберкулезного процесса, и для ликвидации осложнений предыдущей операции сроки операции решается по показаниям индивидуально.

Химиотерапия в послеоперационном периоде

Для пациентов положительных по культуре на момент операции:

1. С сохраненной чувствительностью к ПТП: 4-6 месяцев после конверсии культуры;
2. РУ/МЛУ –ТБ: не меньше 15 месяцев после конверсии культуры;
3. ШЛУ –ТБ: не меньше 17 месяцев после конверсии культуры.

Для пациентов отрицательных по культуре на момент операции:

1. С сохраненной чувствительностью к ПТП – не менее 4 месяцев после операции;
2. М/ШЛУ-ТБ: 6-8 месяцев после операции (в зависимости от послеоперационного выздоровления).

В случае оперативного удаления **неактивных очагов/туберкулом** (после лечения или петрификаты) длительность лечения зависит от наличия роста МБТ на питательных средах в послеоперационном материале: в случае отсутствия роста МБТ – лечение продолжают 2 месяца, в случае наличия роста МБТ – лечение по общим принципам (см. выше)

Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ.

В дифференциально-диагностических случаях при обнаружении округлой тени в легком с подозрением на туберкулез, больной оперируется без предварительной противотуберкулезной терапии.

Наряду со стандартными лабораторными исследованиями рекомендуются следующее обследование:

1. Компьютерная томография органов грудной клетки;
2. Исследование функции внешнего дыхания. Критерии и риски операций: ФЖЕЛ менее 50% от должного или 1,75-2 л; ОФВ1 менее 2 л или менее 50% от должного, при ОФВ1 менее 0,8 л (неоперабельность), МОС 25-75 менее 50% от должного и максимальная вентиляция легких менее 50-60% от должного;
3. Исследование сердечно-сосудистой системы: по показаниям ЭхоЭКГ, допплерография сосудов;
4. Бронхоскопия с взятием смывов, биоптата на цитологическое, микробиологическое и морфологическое исследования;
5. Лабораторные исследования мокроты, экссудатов, транссудатов из плевральных полостей при плевритах и эмпиемах на МБТ и их чувствительность к ПТП, а также чувствительность вторичной флоры к антибиотикам широкого спектра действия, кровь на маркеры гепатитов, кровь на ВИЧ.

Виды операции:

1. Клиновидная, краевая и плоскостная резекция.
2. Сегментэктомия.
3. Лобэктомия и билобэктомия.
4. Комбинированная резекция
5. Пневмонэктомия.
6. Плевропневмонэктомия.
7. Операции на трахеи и главных бронхах.
8. Торакопластика (интраплевральная и экстраплевральная).
9. Торакомиопластика.
10. Видеоторакоскопическая и видеоассистированная торакоскопическая резекции легкого
11. Плеврэктомия и декортикации
12. Кавернопластические операции.
13. Удаление казеозных внутригрудных лимфатических узлов.

4.10. Другие виды лечения

Коллапсотерапия

Введение воздуха в грудную (искусственный пневмоторакс, ИП) или брюшную (искусственный пневмоперитонеум) полости.

Показания к коллапсотерапии:

- При локализации деструктивных изменений в нижних отделах легкого;
- При рецидивирующих кровохарканьях и легочных кровотечениях;
- После клапанной бронхоблокации;

- С целью профилактики формирования остаточной полости после различных резекционных операциях на органах грудной клетки;

Лечебная ФБС

Показания:

- Туберкулёз трахеи или крупных бронхов при наличии лимфобронхиальных свищей (для удаления грануляций и бронхолитиазов;
- Ателектаз или гиповентиляция лёгкого в послеоперационном периоде;
- Санация трахеобронхиального дерева после лёгочного кровотечения;
- Санация трахеобронхиального дерева при неспецифических эндобронхитах;
- Введение в бронхиальное дерево специфических или иных препаратов при отсутствии конверсии мокроты и положительной клинико-рентгенологической динамики;
- Несостоятельность культи бронха после операции (для удаления лигатур или танталовых скобок и введения лекарственных веществ);
- Клапанная бронхоблокация дренирующего бронха при бронхоплевральных свищах, рецидивирующем кровохаркании, легочном кровотечении, отсутствии конверсии мокроты и рентгенологической динамики в легком (сохранение или увеличении полости деструкции).

Лечебная и дыхательная гимнастика

Лечебно-физическая культура.

4.11. Лечебное питание больных туберкулезом

При построении диетических рационов для больных ТБ необходимо учитывать следующее:

1. Лечебное питание при ТБ не может сводиться только к усиленному питанию - оно должно соответствовать характеру и стадии развития ТБ процесса, и состоянию организма больного;
2. Питание должно быть усиленным, но не избыточным.

Химический состав и энергетическая ценность диеты для больных туберкулезом в зависимости от стадии туберкулезного процесса

Стадия ТБ процесса	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калорийность, ккал
Обострение процесса	130-140	110-120	400-500	3100-3500
Затихание процесса	110-120	80-90	300-350	2400-2700

Примечание: *Необходимо соблюдать дробный режим питания, включающий 4-6 разовый прием пищи с равномерным распределением всех пищевых веществ и калорийности в течение дня.*

Основные требования к лечебному питанию больных туберкулезом

1. Разнообразие диетического рациона, адекватность макро- и микронутриентного состава и энергетической ценности диеты динамике ТБ процесса;
2. На всех этапах лечения (стационарное, санаторное, амбулаторное) диетическое питание должно быть дифференцированным в зависимости от характера и стадии ТБ процесса, состояния органов пищеварения, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний;
3. Оптимизация химического состава диеты за счет включения в рацион диетических (лечебных и профилактических) смесей для энтерального питания.
4. В зависимости от характера и стадии ТБ процесса выделяются несколько вариантов рационов лечебного питания.

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд

- Хлеб и хлебобулочные изделия: хлеб пшеничный, пшеничный из цельного зерна, ржаной, с добавлением пищевых волокон, диетические сорта хлеба с добавлением ячменной муки, обогащенные соевым белком;
- Супы: преимущественно вегетарианские или на костном бульоне из сборных овощей (борщи, щи, свекольники), крупяные, гороховый, фасолевый, чечевичный. Некрепкие (вторые) мясные и рыбные бульоны разрешаются 1-2 раза в неделю;
- Блюда из мяса и птицы: нежирные сорта мяса и птицы: говядина, баранина, курица, индейка, кролик в отварном, заливном, запеченном виде, колбасные изделия;
- Блюда из рыбы: сазан, толстолобик, сельдь, судак, преимущественно в отварном, заливном, запеченном виде;
- Молоко и молочные продукты: молоко, кисломолочные продукты (кефир, простокваша и др.), сметана, творог в натуральном виде или в виде различных блюд (запеканки, суфле), сыры;
- Блюда из яиц: куриные яйца не более 1 штуки в день, всмятку или в виде омлета, яичницы, для добавления в блюда;
- Блюда из круп, макаронных изделий: гречневая, овсяная «Геркулес», перловая, манная, пшено, макаронные изделия в виде гарниров, разнообразных каш, запеканок;
- Бобовые, овощи и зелень: зеленый горошек, фасоль, чечевица, капуста белокочанная, цветная, картофель, свекла, морковь, баклажаны, кабачки, тыква, огурцы, помидоры, сладкий перец, лиственный салат, лук, чеснок, редис, петрушка, укроп, сельдерей, кинза;
- Блюда из фруктов и ягод: разнообразные фрукты и ягоды - яблоки, груши, айва, апельсины, лимон, грейпфрут, гранат, вишня, слива, персики, абрикосы, смородина, малина в свежем и сушеном виде, в виде компотов, киселей;
- Жиры: масло сливочное, масло растительное (подсолнечное, кукурузное, оливковое, хлопковое);
- Рафинированные углеводы и кондитерские изделия: сахар и изделия, содержащие сахарозу (печенье, вафли, галеты, мармелад и др.). При сопутствующем сахарном диабете рафинированные углеводы (сахар и кондитерские изделия с сахарозой) из диеты исключаются и производится эквивалентная их замена на диетические продукты, не содержащие сахарозу, с использованием сахарозаменителей и подсластителей;
- Орехи: грецкие, миндаль, фундук, арахис и другие;
- Напитки: некрепкий чай, чай с молоком, некрепкий кофе, кофейный напиток, фруктовые, ягодные и овощные соки, отвар шиповника, минеральная вода.

Питание беременных женщин при туберкулезе

Системные и органные расстройства у больных ТБ, независимо от стадии заболевания, несомненно, сопровождаются нарушениями обмена и пищевого статуса. Особенно важное значение приобретают эти нарушения у беременных женщин и требуют специальной направленной коррекции. Дополнительное специальное питание беременных женщин с туберкулезом должно быть направлено на обеспечение:

- Энергией (для роста плода, формирования и роста плаценты, обеспечения перестройки метаболических процессов в организме женщины);
- Белком (для роста плода, роста плаценты, роста матки, роста грудных желез);
- Кальцием и железом (для кальцификации скелета плода и формирования депо железа в организме матери и плода);
- Витаминно-минеральными препаратами (для роста, развития плода и поддержания здоровья матери).

Оценка степени нарушения питания

Характеристика пищевого статуса	Значения ИМТ/возраст	
	18-25 лет	26 лет и старше
Нормальная масса тела	19,5-22,9	20,0-25,9
Избыточная масса тела	23,0-27,4	26,0-27,9
Ожирение 1 степени	27,5-29,9	28,0-30,9
Ожирение 2 степени	30,0-34,9	31,0-35,9
Ожирение 3 степени	35,0-39,9	36,0-40,9
Ожирение 4 степени	40,0 и выше	41,0 и выше
Пониженное питание	18,5-19,4	19,0-19,9
Гипотрофия 1 степени	17,0-18,4	17,5-18,9
Гипотрофия 2 степени	15,0-16,9	15,5-17,4
Гипотрофия 3 степени	ниже 15,0	ниже 15,5

4.12. Профилактическое лечение туберкулеза

Определена эффективность профилактических мер как первичного профилактического лечения ТБ (ПЛТ), направленной на предупреждение ТБ у неинфицированных лиц, так и вторичной – среди лиц с латентной туберкулезной инфекцией.

Первичное ПЛТ проводится у неинфицированных лиц из очагов ТБ инфекции, имеющих отрицательную туберкулиновую (иммунологическую) реакцию. Цель первичной ПЛТ снизить первичную инфицированность и заболеваемость ТБ, подавить туберкулезную инфекцию в предаллергическом (инкубационном) периоде.

Вторичное ПЛТ проводится инфицированным лицам с положительной (гиперергической) иммунологической пробой (латентная туберкулезная инфекция – ЛТИ[20]). Её цель – снизить заболеваемость локальным ТБ у лиц уже впервые инфицированных (виражных), воздействовать на экзогенную суперинфекцию у людей с положительной туберкулиновой пробой, находящихся в контакте с бактериовыделителями.

Показания для ПЛТ

1. Все здоровые дети и взрослые из контакта с бактериовыделителем (с учетом отрицательных результатов иммунологических проб);
2. Все здоровые дети из контакта с больным активным ТБ легких без бактериовыделения (с учетом отрицательных результатов иммунологических проб);
3. Все впервые выявленные ВИЧ-инфицированные лица (дети и взрослые), независимо от контакта с больным ТБ, только после исключения у них активного ТБ по данным комплексного клинико-рентгенологического исследования;
4. ВИЧ-инфицированные лица (дети и взрослые), проживающие в контакте с больным легочным или внелегочным ТБ, независимо от наличия бактериовыделения у больного (с учетом отрицательных результатов иммунологических проб);
5. Лица с латентной ТБ инфекцией.

Примечание: *Новорожденным из контакта с бактериовыделителем, ПЛТ проводится до 2-х месячного возраста с последующим определением туберкулиновой чувствительности. При отрицательном результате туберкулиновой пробы ребенок подлежит вакцинации БЦЖ с последующей отменой ПЛТ.*

[20] Латентная туберкулезная инфекция - это состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов МБТ, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов ТБ, но есть риск развития его активной формы.

Относительные противопоказания для первичного ПЛТ

1. Гепатиты, сопровождающиеся повышением ферментов печени;
2. Органические заболевания ЦНС;
3. Первый триместр беременности.

Методика ПЛТ

Для профилактического лечения ТБ, независимо от ВИЧ-статуса пациента, рекомендуются следующие варианты лечения: 6 месяцев лечения изониазидом с ежедневным приёмом препарата, или 3-месячный режим лечения по схеме рифапентин + изониазид с еженедельным приёмом препаратов, или 3-месячный режим лечения по схеме изониазид + рифампицин с ежедневным приёмом препаратов. В качестве альтернативы также могут быть предложены режимы, предусматривающие 1 месяц лечения по схеме рифапентин + изониазид с ежедневным приёмом препаратов или 4 месяца монотерапии рифампицином с ежедневным приёмом препарата.

Согласно обновленной версии руководства ВОЗ по профилактическому лечению туберкулеза[21], режимы лечения 6H, 4R, 1 HP, 3HP и 3HR являются альтернативными вариантами, которые могут использоваться в условиях высокого распространения ТБ для всех целевых групп, включая ЛЖВ. Выбор конкретного режима зависит от наличия необходимых лекарственных форм и таких факторов, как возраст пациентов, безопасность, межлекарственные взаимодействия и соблюдение режима предписанного лечения.

Режим 3HR следует рассматривать в качестве предпочтительного варианта по профилактическому лечению для детей, поскольку на сегодняшний день существуют диспергируемые лекарственные формы комбинированных ПТП, которые уже используются для лечения ТБ.

Организация ПЛТ

1. При назначении ПЛТ необходимо провести разъяснительную работу среди лиц, которым она назначается, а также среди их родных (индивидуальные или групповые беседы, и т.д.);
2. ПЛТ назначается и контролируется врачами-фтизиатрами. Осуществляют ПЛТ патронажные медицинские сестры ПМСП, медицинских пунктов дошкольных учреждений, школ, лицеев и колледжей, а также врачи-инфекционисты кабинетов инфекционных заболеваний;
3. Регистрация ПЛТ осуществляется в медицинской карте амбулаторного больного, где фиксируется суточная доза, даты начала и окончания ПЛТ, общее количество принятого изониазида, побочные реакции и их характер.

4.12.1. Варианты режимов профилактического лечения ТБ

№	Варианты лечения	Лица, подлежащие лечению ЛТИ
1	1 раз в неделю **Рифапентина** плюс **Изониазида** в течение 3 месяцев (12 доз)	• Все лица из групп риска с положительной пробой на ЛТИ (дети и взрослые). • Все ЛЖВ, у которых АРВТ не содержит ингибиторы протеазы (NVP/NNRTIs и TAF). Данный режим может использоваться с TDF, EFV (600 mg), DTG and RAL. • Лица с заболеваниями почек
2	Ежедневный приём **Изониазида** в течении 6-9 месяцев	•ЛЖВ, у которых АРВТ содержит ингибиторы протеазы (NVP/NNRTIs и TAF). • Беременные и послеродовые женщины. • Лица с заболеваниями печени и вирусным гематитом

[21] Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf

		• Лица, употребляющие наркотики, находящиеся на заместительной терапии
3	Ежедневный прием **Рифампицина** плюс **Изониазида** в течение 3 месяцев[22]	• Дети до 2 лет из групп риска с положительной пробой на ЛТИ. • Женщины, получающие оральные или гормональные контрацептивы
4	Ежедневная монотерапия **Рифампицином** в течение 4 месяцев	• В исключительных случаях, лицам, с противопоказаниями к назначению Изониазида
5	Ежедневно **Рифапентин плюс Изониазида** в течении 1 месяца	• Пациенты свыше 13 лет из групп риска с положительной пробой на ЛТИ. • ЛЖВ свыше 13 лет, у которых АРВТ не содержит ингибиторы протеазы (NVP/NNRTIs и TAF). Данный режим может использоваться с TDF, EFV (600 mg), DTG and RAL Лица из групп риска с положительной пробой на ЛТИ (дети и взрослые).

Витамин В6 должен регулярно приниматься всеми представителями группы риска развития периферической невропатии, в том числе: ЛЖВ, беременные и женщины после родов, лица, злоупотребляющие алкоголем, больные с заболеваниями почек и т.д. в дозе 25 мг.

При установившейся периферической невропатии пиридоксин следует давать в терапевтической дозе 50-75 мг в сутки с возможным увеличением до 100-200 мг/сут.

Продолжительность режимов профилактического лечения ТБ

Режим	Продолжительность	Интервал	Критерии завершения
Рифапентин плюс Изониазид (**3HP**)	3 месяца	Один раз в неделю	12 доз за 3 месяца
Изониазид (**6H**)	6 месяцев	Ежедневно	168 доз за 6 месяцев
Изониазид + рифампциин (**3HR**)	3 месяца	Ежедневно	84 доз за 3 месяца
Рифампциин (**4R**)	4 месяца	Ежедневно	112 доз за 4 месяца
Рифапентин+ изониазид (**1HP**)	1 месяц	Ежедневно	28 доз за месяц

4.12.2. Рекомендованные дозы лекарств для профилактического лечения ТБ

№	Режим лечения	Дозировка в зависимости массы тела и возраста					
1	Рифапентин плюс Изониазид, 3 месяца, (**3HP**), один раз в неделю	***Возраст 2-14 лет***					
		Масса	*10-15кг*	*16-23кг*	*24-30кг*	*31-34кг*	*>34кг*
		Изониазид 100mg	3 таб	5 таб	6 таб	7 таб	7 таб
		Рифампентин 150mg	2 таб	3 таб	4 таб	5 таб	5 таб
		Возраст >14 лет					
		Масса	*30-35кг*	*36-45кг*	*46-55кг*	*56-70кг*	*>70кг*
		Изониазид 300mg	3 таб	3 таб	3 таб	3 таб	3 таб
		Рифампентин 150mg	6 таб	6 таб	6 таб	6 таб	6 таб
		Изониазид/Рифа-пентин 300/300 мг	3 таб	3 таб	3 таб	3 таб	3 таб
2	Изониазид плюс Рифампицин, 3	Изониазид: Дети ≥10 лет и взрослые 5 мг/кг/сут					

[22] Детям с весом до 25 кг рекомендовано использование педиатрических дозировок RH 75/50mg

<table>
<tr><td></td><td>месяцав (3HR), ежедневно</td><td colspan="6">Дети ≤10 лет 10 мг/кг/сут, (диапазон, 7–15 мг)
Рифампицин:
Дети ≥10 лет и взрослые 10 мг/кг/сут
Дети ≤10 лет 15 мг/кг/сут, (диапазон, 10–20 мг)
<table><tr><td>Масса</td><td>4-7кг</td><td>8-11кг</td><td>12-15кг</td><td>16-24кг</td><td>>25кг</td></tr><tr><td>RH 75/50mg</td><td>1 таб</td><td>2 таб</td><td>3 таб</td><td>4 таб</td><td>взрослые дозы</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>3</td><td>Изониазид в монотерапии, 6 месяца (6H), ежедневно</td><td colspan="6">Дети ≥10 лет и взрослые 10 мг/кг/сут, но не более 300 мг/сут
Дети ≤10 лет 10 мг/кг/сут, (диапазон, 7–15 мг)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Рифампицин в монотерапии, 4 месяца (4R), ежедневно</td><td colspan="6">Дети ≥10 лет и взрослые 10 мг/кг/сут
Дети ≤10 лет 15 мг/кг/сут, (диапазон, 10–20 мг)</td></tr>
</table>

Взаимодействия с антиретровирусными препаратами

Схемы, содержащие Рифампицин и Рифапентин, следует назначать с осторожностью людям, живущим с ВИЧ, которые находятся на АРВТ из-за потенциальных взаимодействий между лекарствами. Эти схемы не следует назначать людям, получающим ингибиторы протеазы или Невирапин.

3-месячный режим еженедельного Рифапентина + изониазида можно назначать пациентам, получающим антиретровирусные схемы на основе Эфавиренза без корректировки дозы. Было установлено, что введение Рифапентина с Ралтегравиром безопасно и хорошо переносится. Рифапентин-содержащие схемы не должны вводиться с Долутегравиром.

Лекарство	NVP	EFV	DTG	RAL	PI
Рифампицин	Противо-показано	Безопасно	Безопасно	Увеличить дозу RAL	Противо-показано
Изониазид	Безопасно	Безопасно	Безопасно	Безопасно	Безопасно
Левофлоксацин	Безопасно	Безопасно	Безопасно	Безопасно	Ритонавир и атазанавир могут увеличить QT

Особенности подбора лечения ЛТИ у детей

Возраст	Режим
Дети младше 2 лет	Предпочтительный режим: 3HR Если педиатрические препараты не доступны, то режим: 6H
Дети менее 25 кг (8-10 лет)	Предпочтительный режим: 3HR Если педиатрические препараты не доступны, то режим: 6H или 3HP
Дети с ВИЧ	Предпочтительный режим: 3HP для детей старшего возраста, не принимающих ингибиторы протеазы или невирапин (и способных глотать таблетки) или 6H (предпочтительно с использованием диспергируемых таблеток)
Дети старшего возраста (более 25 кг)	Предпочтительный режим: 3HP

4.12.3. Контакты больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Независимо от того, проводилось лечение или нет, клиническое наблюдение должно продолжаться в течение двух лет и любые появившиеся признаки, и симптомы, указывающие на туберкулез, должны активно исследоваться и лечиться.

Контакты больных с монорезистентностью к изониазиду

Контакты с лицами с изониазид устойчивым ТБ, но с подтверждённой чуствительностью к рифампицину должны рассматриваться на схему 4R.

Контакты больных с МЛУ-ТБ

Предлагается использовать левофлоксацин в течение шести месяцев как монотерапия или вместе с другими противотуберкулезными препаратами, такими как этамбутол или этионамид.

№	Режим лечения	Дозировка в зависимости массы тела и возраста
1	Ежедневный прием Lfx в течении 6 месяцев	Лица > 14 лет, но с весом до < 45 кг – 750 мг/сутки Лица > 14 лет, но с весом до > 46 кг – 1000 мг/сутки Лица < 14 лет: 5-9 кг: 150 мг/сут 10-15 кг: 200-300 мг/сут 16-23 кг: 300-400 мг/сут 24-34 кг: 500-750 мг/сут

Исходы ПЛТ

- ✓ Лечение завершено- получен полный курс препаратов;
- ✓ Неэффективность лечения – развитие заболевания туберкулезом в любой период курса профилактического лечения;
- ✓ Смерть – смерть по любой причине во время курса профилактического лечения;
- ✓ Потеря для последующего наблюдения – прекращение профилактического лечения сроком на восемь и более недель подряд, если речь идет о режимах 3HP, 3HR и 4R, и сроком на 10 дней подряд при режиме 1HP;
- ✓ Прекращение профилактического лечения туберкулеза в связи с токсическим воздействием препаратов – осуществляется на основании предписания врача в связи с нежелательными явлениями или межлекарственными взаимодействиями и допускает как последующие возобновление или пересмотр режима лечения, так и отказ от него;
- ✓ Результат не оценен – по причине утраты данных или перевода пациента в другое медицинское учреждение для завершения курса профилактического лечения.

Управление перерывами вовремя ПЛТ

Режим	Продолжительность перерыва в лечении	Следующие шаги
3HR, 4R, 6H	Менее 2 недель	Возобновить лечение сразу по возвращении и добавить количество дней пропущенных доз к общей продолжительности лечения. Не изменять дату графика следующего посещения ФУ, но последнее посещение ФУ будет отложено на количество дополнительных дней, чтобы компенсировать пропущенные дозы.
3HR, 4R, 6H	Более 2 недель	Если прерывание лечения произошло после того, как было принято более 80% доз соответствующей схемы, никаких действий не требуется. Необходимо продолжать и завершить оставшуюся схему лечения в соответствии с первоначальным планом. Если было принято менее 80% доз, а курс лечения все еще может быть завершен в течение ожидаемого времени для завершения (например, первоначальная продолжительность плюс 33% дополнительного времени), никаких действий не требуется. Если было принято менее 80% доз и курс лечения не может быть завершен в течение ожидаемого

		времени для завершения, рассмотрите возможность возобновления полного курса ПЛТБ.
3HP	Еженедельный график пропуска одной дозы	В течение последующих 2 дней человек может принять эту дозу. Далее продолжать в соответствии с первоначальным графиком. Если прошло более чем 2 дня, человек может принять пропущенную дозу и изменить график еженедельного приема с даты приема пропущенной дозы до завершения лечения.
3HP	Пропущено более 1 еженедельной дозы 3HP	Если пропущено от 1 до 3 еженедельных доз, лечение продолжают до тех пор, пока не будут приняты все 12 доз, тем самым продлевая продолжительность лечения до 16 недель. Если пропущены 4 или более еженедельных доз, нужно рассмотреть возможность возобновления полного курса химиопрофилактики. Если соблюдение еженедельного режима невозможно, необходимо рассмотреть возможность прекращения приема 3HP и предложить альтернативный (ежедневный) режим.
1HP	Менее 1 недели	Если было принято более 80% доз, ожидаемых в схеме, никаких действий не требуется, необходимо принять оставшиеся дозы. Если было принято менее 80% (23) доз, ожидаемых в схеме, необходимо возобновить лечение и добавить пропущенные дозы к общей продолжительности лечения, чтобы завершить курс в течение максимум 6 недель.
1HP	Более 1 недели	Если было пропущено более 7 последовательных доз, необходимо рассмотреть возможность возобновления полного курса режима 1HP. Если было пропущено более 7 доз с перерывами, необходимо возобновить лечение и добавить пропущенные дозы к общей продолжительности лечения, чтобы завершить курс в течение максимум 8 недель. Если соблюдение режима 1HP невозможно, рассмотреть возможность прекращения приема и предложения альтернативного режима или 3HP.

ГЛАВА 5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ

Туберкулез – это заболевание, эмоционально разрушительное как для самих пациентов, так и для членов их семей, а дискриминирующее отношение общества к больному туберкулезу может поставить под угрозу приверженность пациентов лечению. Кроме того, длительность лечения и побочные эффекты, вызванные приемом препаратов, могут способствовать развитию депрессии, тревожности и способствовать еще большему отрицательному влиянию на приверженность пациентов.

С учетом катастрофических последствий ТБ для здоровья общества, ответственность за успешное излечение ложится на работников программы здравоохранения, врачей и самих пациентов. Слабая приверженность лечению может привести к развитию дополнительной лекарственной устойчивости, и, в контексте появления новых препаратов, прошедших клинические испытания, повышение приверженности должно стать первоочередной задачей в борьбе за здоровье населения.

5.1. Общий подход к проблемам приверженности

При первом признаке плохой приверженности лечению следует оценить ситуацию и выявить причины.

Существует две основные категории низкой приверженности: пропуск большого количества доз или отказ от приема определенного препарата (или препаратов).

Необходимо учитывать следующие факторы:

- Санитарное просвещение, повышение осведомленности о туберкулезе и объяснение важности приверженности лечению;
- Купирование нежелательных явлений (побочных эффектов);
- Удаленность места жительства от места лечения;
- Финансовые затруднения;
- Сопутствующие психиатрические заболевания;
- Злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

5.2. Пропуск большого количества дней лечения

Некоторые пациенты принимают препараты не постоянно (менее 14 дней подряд) или с перерывами. Причиной могут служить сложности с посещением кабинета НКЛ (плохое самочувствие, проблемы с транспортом, работа или семейные причины), сезонная трудовая миграция или социальные факторы, новые или не исчезающие побочные эффекты, а также потеря надежды на излечение.

Алгоритм действий:

Пациент пропустил 1 день:

- Медицинская сестра НКЛ звонит пациенту, чтобы узнать причину неявки;
- Медицинская сестра информирует врача о причине неявки (в случае побочных действий необходимо их раннее купирование).

Пациент пропустил 2–14 дней подряд:

- Медицинская сестра информирует ВОП и привлекает к проблеме фтизиатра;
- ВОП и фтизиатр проводят осмотр пациента и должны обсудить с пациентом причину и последствия пропуска лечения;
- ВОП и фтизиатр должны предложить изменить дату следующего приема, выявить побочные эффекты, которые могли повлиять на решение, определить, не является ли причиной страх госпитализации или удаленность больницы от места проживания пациента;

- Для пациентов, которые живут далеко, можно временно организовать лечение в других районных кабинетах НКЛ. Данным вопросом занимается фтизиатр;
- Медицинская сестра информирует районного фтизиатра по решению о смене места лечения.

Пациент пропустил более 2 недель подряд или более 8 дней за 2 месяца:

- Медицинская сестра информирует ВОП и привлекает к проблеме фтизиатра, районный фтизиатр обязан представить случай на территориальный консилиум для обсуждения возможного повышения приверженности (обсуждение причин отсутствия приверженности и мер по ее повышению);
- Если, несмотря на постоянное консультирование и принятие мер по исправлению ситуации, пациент пропустил более 8 дней за два месяца или более 2 недель подряд, случай следует представить на консилиум для обсуждения возможного прекращения лечения;
- Через 60 дней после приема последней дозы исход лечения пациента объявляется как «Потерян для последующего наблюдения»;
- Необходимо указать данный исход в форме консилиума с примечанием, что врач прекратил лечение пациента из-за низкой приверженности.

5.3. Отказ от приема определенных препаратов

Пациент имеет право отказаться от лечения. Вне зависимости от обоснованности причин с медицинской точки зрения, необходимо относиться к ним серьезно и избегать осуждения. Отказ от приема одного препарата или всей дозы часто является признаком неэффективного купирования побочных эффектов. Отказ также может возникнуть из-за непонимания пациентом необходимости в соблюдении полного режима лечения.

Как правило, следует рекомендовать пациентам не отказываться от приема одного препарата. Если такая ситуация возникла два раза и более, врач и медицинская сестра по поддержке приверженности лечения, должны обсудить ее с пациентом. Причины отказа от лечения, а также действия или меры, предпринятые для решения проблемы, следует записать в карту пациента. Пациент заполняет форму отказа (приложение 3).

Алгоритм действий:

- Медицинская сестра НКЛ должна постараться определить причины отказа от полной дозы или отдельного препарата, информирует ВОП и привлекает к проблеме фтизиатра;
- Затем ВОП и фтизиатр должны вместе с пациентом определить возможную помощь в приеме всех препаратов (возможно, потребуется корректировка дозировки согласно протоколу по лечению);
- Фтизиатр вносит решения о более интенсивном лечении побочных эффектов, усилении консультационной поддержки, а также, в некоторых случаях, о коррекции режима лечения или доз на рассмотрение и утверждение территориальный консилиум;
- Вопросы касательно оптимизации купирования побочных эффектов необходимо обсуждать на консилиуме до рассмотрения вопроса об изменении режима лечения;
- Коррекция доз и режима лечения рассматривается на консилиуме только после выполнения рекомендаций по купированию нежелательных явлений и тщательной оценки пациента;
- Окончательная отмена или замена лекарственных препаратов, используемых в рамках КРЛ, либо перевод на стандартный режим лечения, предпочтительно следует принимать в течение первых 4 месяцев. В тех случаях, когда консилиум решает заменить лекарственное средство в КРЛ, приоритетными

лекарственными препаратами должны быть препараты из группы А (Bdq или Lzd).

Примечание: *В случае если врач, медсестра и консультант испробовали все меры по улучшению приверженности и продолжению лечения, но пациент отказывается получать лечение безопасным способом,* ***Лечебный консилиум может принять решение о прекращении лечения.***

5.4. Возобновление лечения после потери для последующего наблюдения и отказа от лечения

В некоторых случаях пациенты, которые ранее были потеряны для наблюдения или отказались от лечения, могут захотеть возобновить лечение. Эти случаи необходимо представить на Лечебный консилиум. Рекомендованное лечение пациентов, которые вернулись после потери для последующего наблюдения, зависит от времени отказа от лечения, продолжительности периода «потери», результатов мазка, посева и ТЛЧ.

Алгоритм действий при ЛЧ-ТБ:

1. Повторить 2-х кратное исследование мокроты: порция А – микроскопия + Xpert MBT RIF/Ultra и HAIN MTBDRplus, порция Б – посев с последующим ТЛЧ к ПТП 1 ряда;
2. При выявлении чувствительности к изониазиду и рифампицину начать заново лечение ЛЧ-ТБ;
3. При выявлении устойчивости к изониазиду начать лечение МоноЛУ-ТБ;
4. При выявлении устойчивости к рифампицину начать лечение РУ/МЛУ-ТБ;
5. По мере поступления ответов культуры и ТЛЧ к ПТП 1 ряда скорректировать лечение.

Алгоритм действий при РУ/МЛУ-ТБ с чувствительностью к фторхинолонам:

1. Xpert MBT RIF/Ultra не повторять;
2. Повторить 2-х кратное исследование мокроты: порция А – микроскопия + Xpert MBT/XDR или HAIN MTBDRsl, порция Б – посев с последующим ТЛЧ к ПТП 2 ряда (в том числе и к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm);
3. До прихода ответов ТЛЧ к фторхинолонам начать лечение режимом со средним уровнем риска;
4. При выявлении чувствительности к фторхинолонам продолжить лечение режимом со средним уровнем риска;
5. При выявлении устойчивости к фторхинолонам начать лечение режимом с высоким уровнем риска;
6. По мере поступления ответов культуры и ТЛЧ к ПТП 2 ряда (в том числе и к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm) скорректировать лечение.

Алгоритм действий при РУ/МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам:

1. Повторить исследование мокроты: микроскопия + посев с последующим ТЛЧ к новым препаратам – Bdq, Lzd, Cfz, Dlm;
2. До прихода ответов ТЛЧ к фторхинолонам начать лечение режимом с высоким уровнем риска;
3. При выявлении чувствительности к новым препаратам продолжить лечение режимом с высоким уровнем риска;
4. При выявлении устойчивости к новым препаратам начать лечение режимом согласно профиля резистентности с использованием препаратов из группы С.

5.5. Ведение пациентов при неэффективном лечении М/ШЛУ-ТБ

У некоторых пациентов может отсутствовать положительная динамика при лечении М/ШЛУ-ТБ -клинические признаки, рентгенография, конверсия по посеву мокроты.

Такие случаи необходимо проверить на развитие дополнительной лекарственной устойчивости, эффективность лечения и возможное усиление режима.

Возможные причины отсутствия динамики:

- Отсутствие приверженности к лечению;
- Устойчивость к другим препаратам режима лечения, которую невозможно выявить на ТЛЧ;
- Развитие дополнительной устойчивости;
- Распространенность процесса, что приводит к более медленному, чем ожидалось, улучшению;
- Наличие сопутствующих заболеваний (ВИЧ, сахарный диабет), которые не контролируются соответствующим образом, или низкая всасываемость препаратов.

Примечание: *Все случаи неэффективного лечения РУ/МЛУ-ТБ, при которых у пациента результат посева культуры сохраняется положительным через 6 месяцев после начала лечения, необходимо представить для обсуждения на Лечебный консилиум.*

Пациенты, у которых лечение является неэффективным через 6 месяцев, должны быть обследованы для определения причины медленной динамики и влияющих факторов, которые можно будет скорректировать с тем, чтобы улучшить результаты. Коррекция режима лечения должна быть направлена на обеспечение того, чтобы режим включал в себя 4 наиболее эффективных лекарственных препарата, а также может потребоваться включение препаратов с более низким приоритетом.

Признаки неэффективности лечения («безуспешное лечение») включают в себя:

- Сохранение положительных результатов анализа мазка и культуры в течение 10 месяцев лечения;
- Отсутствие возможности добавить два препарата, которые не использовались ранее;
- Тяжелые, не поддающиеся лечению, побочные эффекты;
- Общее ухудшение клинического состояния;
- Продолжающееся снижение массы тела;
- Прогрессирование дыхательной недостаточности.

Как только Лечебный консилиум определил, что лечение пациента неэффективно и на данный момент альтернативные схемы лечения отсутствуют, лечение туберкулеза для данного пациента должно быть прекращено. Это делается для того, чтобы освободить пациента от дальнейшего бремени ненужных побочных эффектов и избежать развития дополнительной ЛУ. Пациент может рассматриваться как контингент по оказанию паллиативной медицинской помощи.

Пациенту и его семье должна оказываться психологическая помощь, и пациент должен иметь возможность находиться на стационарном лечении или вернуться домой. Необходимо тщательно изучить и обсудить с пациентом риск заражения его семьи и общества. В особенности это касается случаев, когда вместе с больным проживают дети. Следует принять меры для изоляции маленьких детей (в возрасте до 5 лет) от контагиозных взрослых. Можно предложить пациенту паллиативный уход на дому с посещениями врача и обеспечением домашнего инфекционного контроля или уход в отделении паллиативной помощи.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

6.1. Периферическая нейропатия

Может вызываться следующими ПТП: Lzd, Cs/Trd, H, S, Km, Cm, H, FQ, Pto/Eto, E

Периферическая нейропатия – это распространенное при лечении РУ/МЛУ-ТБ нежелательное явление, обусловленное токсичностью препарата для нервов периферической нервной системы.

Все пациенты, принимающие Cs/Trd, должны принимать 50–100 мг пиридоксина (пиридоксин в дозах более 100 мг может вызывать периферическую нейропатию, поэтому в настоящее время нормой считаются дозы, сниженные по сравнению с применявшимися ранее).

Периферическая нейропатия крайне распространена у пациентов, принимающих линезолид.

Пункционная биопсия кожи, исследования проводимости нервов и другие специализированные тесты представляют собой золотой стандарт, но не являются необходимыми для диагностики.

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

При оценке симптомов пациента с помощью КСПН (см. 1-й этап в описании КСПН) следует оценить, указывает ли симптом на нейропатическую боль. Несмотря то, что ее сложно точно определить, а у разных пациентов она проявляется по-разному, нейропатическая боль часто описывают как «жгучую», «электрическую», «покалывающую» и «простреливающую». Она может варьироваться от постоянной боли до периодической острой простреливающей боли. Согласно описаниям, боль чаще всего возникает без раздражающего воздействия, но может усугубляться различными стимулами.

Оценка периферической нейропатии у маленьких детей может быть затруднена. К симптомам периферической нейропатии у маленьких детей относятся плач при ходьбе или действиях кистями рук, потирании или пошлепывании кистей рук и стоп ног, плач при надевании носков и/или обуви, затруднения при ходьбе, хватании предметов или манипуляциях с игрушками. Маленьким детям следует при каждом визите проводить тест с моноволокном или тест булавочного укола на кистях рук и стопах ног, также следует оценивать рефлексы.

После того, как поставлен диагноз периферической нейропатии, для оценки следует использовать индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии (см. 1 этап в описании КСПН).

Клиническое ведение периферической нейропатии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести[23]	***Степень 1: легкая***	***Степень 2: умеренно тяжелая***	***Степень 3: тяжелая***	***Степень 4: угрожающая жизни***
Парестезия (жжение, покалывание и т. п.)	Легкий дискомфорт: лечение не требуется;	Умеренный дискомфорт; требуется ненаркотическая	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая	Инвалидизирующая; или не поддающаяся наркотической анальгезии

[23] NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007.

	индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 1–3.	анальгезия; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 4–6.	анальгезия, приводящая к улучшению симптомов; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 7–10.	
Действие	Отмена Cs/Trd, высоких доз H, а также Lzd. При облегчении симптомов рассмотреть вопрос о повторном назначении этих препаратов. Рассмотреть вопрос о повторном назначении Lzd в более низкой дозе (300 мг в день или 600 мг три раза в неделю). Если Cs/Trd или высокие дозы H не являются необходимыми в данной схеме, рассмотреть вопрос о приостановке применения этих препаратов.	Отмена Cs/Trd, высоких доз H, а также Lzd. Если симптомы ослабевают, а указанные препараты необходимы для данной схеме, рассмотреть вопрос о повторном назначении Cs/Trd или высоких доз H. Повторное назначение Lzd не проводить. Обеспечить симптоматическое лечение, как указано ниже.	То же, что для 2-й степени.	То же, что для 2-й степени.

Предлагаемая стратегия ведения:

- ✓ Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов;
- ✓ Нейропатия, вызываемая линезолидом, распространена при продолжительном применении, часто крайне болезненна и носит необратимый характер. Поэтому при развитии симптомов нейропатии (2-я или более высокая степень) линезолид следует немедленно отменить и больше не назначать. Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения;
- ✓ Нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен могут помочь облегчить симптомы;
- ✓ Для лечения нейропатической боли традиционно используются трициклические антидепрессанты; однако ввиду их способности удлинять интервал QT (а также повышать риск аритмии) их лучше избегать при применении схем лечения с исключительно пероральным приемом препаратов, предусматривающих назначение средств, также удлиняющих интервал QT. Кроме того, трициклических антидепрессантов следует избегать пациентам, принимающим линезолид, чтобы избежать риска серотонинового синдрома;

- ✓ Карбамазепин может эффективно облегчать боль и другие симптомы периферической нейропатии. Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и не должен применяться вместе с бедаквилином или деламанидом.

Краткий скрининг на периферическую нейропатию (КСПН)

Этап 1. Оценка субъективных симптомов

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

В норме	**Легкий** ---------- **Тяжелый**									
00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

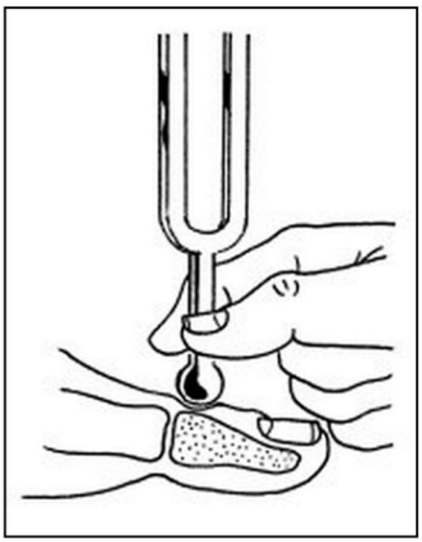
Симптомы	**П**	**Л**
a. Острая или тупая боль или жжение в стопах, ногах		
b. Покалывание в стопах, ногах		
c. Онемение (утрата чувствительности) в стопах, ногах		

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

Индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии	**Степень тяжести**
00	0
01 – 03	1
04 – 06	2
07 – 10	3

Этап 2. Оценка восприятия вибрации

Сведите концы камертона на 128 Гц так, чтобы их стороны едва соприкасались. Поместите вибрирующий камертон на костный выступ на руке или запястье пациента, чтобы убедиться, что пациент узнает вибрацию или «гул» камертона. Снова сведите концы камертона так, чтобы их стороны едва соприкасались. Немедленно после этого осторожно, но плотно прижмите камертон к верхней части дистального межфалангового сустава одного большого пальца ноги и начните отсчет секунд. Попросите испытуемого сказать вам, когда вибрация прекратится. Повторите для большого пальца другой ноги. На следующей диаграмме показано, в какой точке следует коснуться камертоном[24].



Восприятие вибрации	**Результат**	**Баллы**
Ощущается > 10 с	В норме	0

[24] Адаптировано по материалам издания International Working Group on the Diabetic Foot, Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic [Международная рабочая группа по диабетической стопе. Практическое руководство по лечению и профилактике диабетической стопы], 2007)

Ощущается 6–10 с	Легкое снижение	1
Ощущается < 5 с	Умеренное снижение	2
Не ощущается	Сильное снижение	3

Этап 3. Оценка глубоких сухожильных рефлексов

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

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

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

6.2. Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Lzd
Другие возможные причины: Азитромицин, котримоксазол

Для оценки того, является ли анемия нормоцитарной, микроцитарной или макроцитарной, полезным параметром является средний объем эритроцитов. Макроцитарная анемия с большей вероятностью вызывается Азитромицином, однако Азитромицин может вызвать и нормоцитарную анемию. Если пациент страдает тромбоцитопенией или нейтропенией, она с большей вероятностью может быть вызвана линезолидом. Ее может вызывать и Азитромицин, но в более редких случаях. Миелосупрессия очень распространена у пациентов, получающих линезолид. Анемия может быть вызвана острой кровопотерей (скрытое желудочно-кишечное кровотечение из-за язвы желудка). Анемия может развиваться и по другим причинам (ТБ, дефицит железа и т. д.), однако во время лечения – это менее вероятно, особенно если у пациента наступает клиническое улучшение.

Клиническое ведение миелосупрессии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести[25]	**Степень 1: легкая**	**Степень 2: умеренно тяжелая**	**Степень 3: тяжелая**	**Степень 4: угрожающая жизни**
Анемия	10,5 - 9,5 г/дл	9,4 - 8,0 г/дл	7,9 - 6,5 г/дл	< 6,5 г/дл
Снижение кол-ва тромбоцитов	99 999–75 000 /мм^3	74 999–50 000 /мм^3	49 999–20 000 /мм^3	< 20 000 /мм^3

[25] NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007

Снижение кол-ва лейкоцитов	< НГН–3000/мм^3	< 3000–2000/мм^3	< 2000–1000/мм^3	< 1000/мм^3
Пониженное абсолютное число нейтрофилов	1500–1000/мм^3	999–750/мм^3	749–500/мм^3	< 500/мм^3
Действие	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день).	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день). При нейтропении 2-й степени немедленно отменить Lzd.	Немедленно отменить Lzd. При нейтропении 3-й степени рассмотреть вопрос о назначении эритропоэтина (по возможности). После снижения токсичности до 1 степени снова назначить Lzd в сниженной дозе.	Немедленно отменить Lzd. Рассмотреть вопрос о гемотрансфузии или назначении эритропоэтина. После снижения токсичности до 1-й степени снова назначить в сниженной дозе.

Предлагаемая стратегия ведения:

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

6.3. Удлинение QT-интервала

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx.
Другие возможные причины: эритромицин, кларитромицин, хинидин, кетоконазол, флуконазол и антипсихотики, противорвотные средства (ондансетрон/гранисетрон, домперидон), метадон и некоторые антиретровирусные препараты, а также генетические факторы, в т. ч. синдром удлиненного интервала QT и гипотиреоз.

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

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

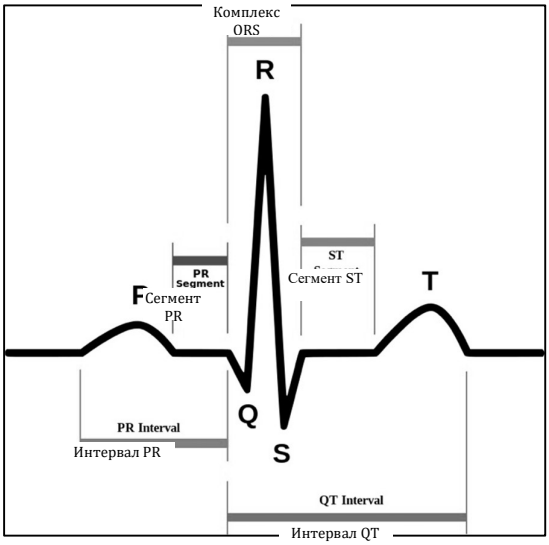
$$\text{QTcF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Где:

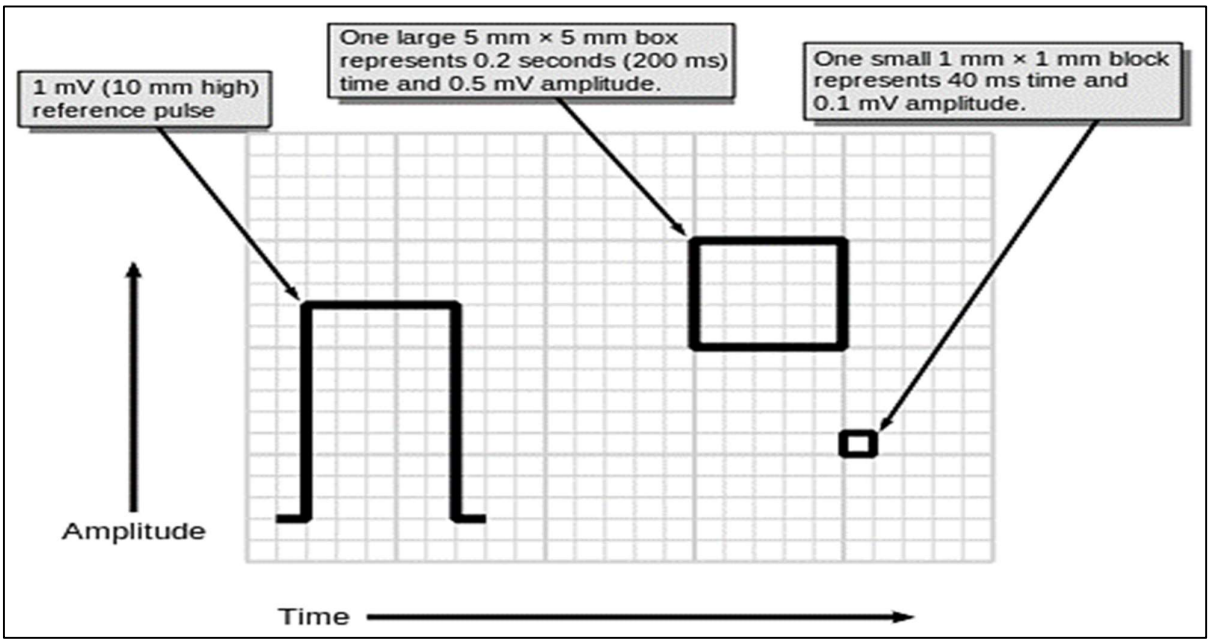
QTcF – скорректированный интервал QT

QT – время между началом комплекса QRS и концом зубца T

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



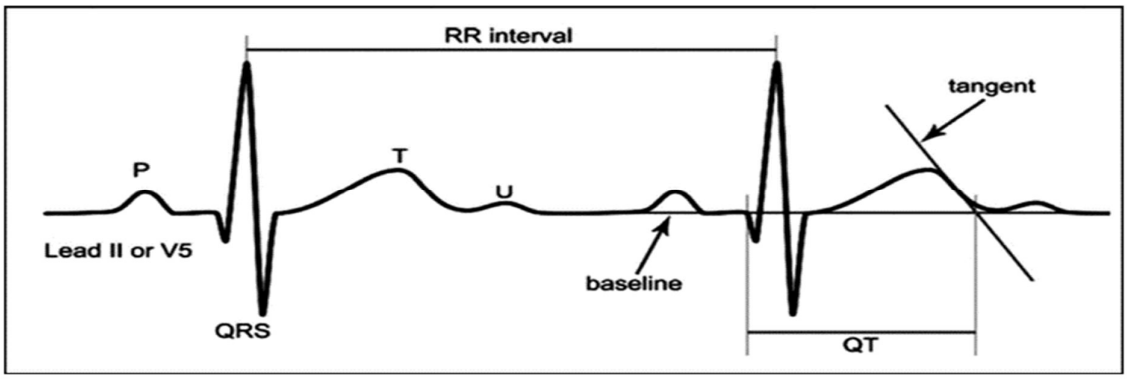
Необходимо откалибровать аппарат ЭКГ, чтобы обеспечить соответствие следующим напряжениям и скоростям:



Процедура измерения RR и интервала QT

- Зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях:
  - ✓ Чтобы обеспечить отсутствие артефактов, необходимо убедиться, что во время регистрации ЭКГ в 12 отведениях пациент расслаблен. Следует использовать подходящие электроды, а кожу пациента при необходимости следует очистить;
  - ✓ Установить скорость развертки равной 25 мм/с. Это позволит использовать стандартные процедуры калибровки и измерения интервала QT;
  - ✓ Вручную провести измерение RR и интервалов QT;

- ✓ Интервал QT следует измерить вручную, предпочтительно по показаниям одного из отведений, накладываемых на конечности, которое лучше всего показывает конец зубца Т на ЭКГ в 12 отведениях;
- ✓ Конец зубца Т часто лучше всего виден в отведении II или V5. Сначала следует попытаться измерить интервал QT в этих отведениях;
- ✓ Если в отведении II или V5 конец зубца Т виден плохо, то исследователь должен самостоятельно оценить, в каком отведении конец зубца Т виден лучше всего.
- ✓ Интервал QT следует измерять от начала комплекса QRS до конца зубца Т;
- ✓ При нерегулярном сердечном ритме (т. е. фибрилляции желудочков) можно усреднить интервал QT за период 3–5 сердечных сокращений. QTcF рассчитывается для каждых из 3–5 сокращений, затем рассчитывается среднее арифметическое QTcF этих сокращений;
- ✓ Волну U, возможно соответствующую поздней реполяризации клеток в средней части миокарда, следует учитывать при измерении, только если она настолько велика, что на вид сливается с зубцом Т. На рисунке ниже показано, как определить начало зубца Q и конец зубца Т, прочертив базовую линию и касательную к ниспадающей части зубца Т;
- ✓ Каждая миллиметровая (малая) горизонтальная клеточка соответствует **0,04 с** (**40 мс**); при этом жирные линии образуют более крупные клетки по 5 мелких клеточек и, таким образом, соответствуют интервалу **0,20** с (**200 мс**). Подсчитайте количество клеточек, приходящихся на интервал QT, а затем умножьте их количество на 40 мс. Если начало зубца Q или конец зубца Т приходится на середину клеточки, оцените его положение до ближайшей четверти клеточки.



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

скорректированного интервала QT). Если разница составляет более 20 мс, повторите измерения вручную. Проводимые вручную измерения служат «золотым стандартом».

- Запишите интервал RR, ЧСС и интервал QTcF в карте пациента:
  - ✓ Интервал RR измеряется в секундах;
  - ✓ Запишите ЧСС, определенный аппаратом ЭКГ, если он позволяет определять этот параметр автоматически, или определите его, измерив интервал RR и разделив на него число 60 (ЧСС = 60/интервал RR в секундах);
  - ✓ Запишите интервал QTcF, рассчитанный согласно приведенным выше инструкциям.

Как пользоваться номограммой QTcF

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

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

Клиническое ведение пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести

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

Анализ и восполнение дефицита электролитов сыворотки:

- При обнаружении удлиненного интервала QT необходимо определить концентрацию калия (K+), ионизированного кальция (Ca++) и магния (Mg++). Если анализ на ионизированный кальций и магний провести невозможно, следует назначать эмпирическое лечение препаратами магния во всех случаях обнаружения гипокалиемии (низкого содержания калия);
- Нарушения водно-электролитного баланса на фоне мКРЛ с исключительно пероральным приемом препаратов чаще всего обусловлены рвотой или диареей, так как инъекционные препараты не используются. Необходимо оценить тяжесть рвоты и диареи и назначить соответствующее лечение;
- При выявлении 3-й или 4-й степени понижения концентрации калия необходима неотложная медицинская помощь с заместительной терапией и частыми анализами на калий (часто – ежедневно или несколько раз в день), чтобы определить, изменяется ли его концентрация в нужном направлении.

Предлагаемая стратегия ведения:

1. Немедленная отмена всех препаратов, удлиняющих интервал QT. АРТ обычно не отменяют, за исключением случаев, когда состояние пациента очень нестабильно.

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

6.4. Поражение зрительного нерва (неврит зрительного нерва)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Lzd, E, Eto/Pto, рифабутин, H, S

Неврит глазного нерва – это воспаление глазного нерва, которое в конце концов приводит к необратимой потере зрения. Первым симптомом неврита глазного нерва обычно является утеря способности различать красный и зеленый цвета. Лучшим способом проверки этой способности является тест Исихары. К другим симптомам относится центральная скотома.

Из всех противотуберкулезных препаратов линезолид с большим отрывом является самой распространенной причиной неврита глазного нерва. В клиническом исследовании линезолида у 18% пациентов в конце концов развился неврит глазного нерва, чаще всего – после четырех месяцев терапии.

Пациенты с диабетом подвержены повышенному риску неврита оптического нерва. Ведение таких пациентов должно включать в себя в качестве профилактической меры пристальный контроль концентрации глюкозы. Пациенты на поздней стадии болезни почек также подвержены повышенному риску неврита оптического нерва.

Формальная оценка остроты зрения у маленьких детей может быть затруднена, и следует использовать скрининговые исследования, соответствующие возрасту пациента. Остроту зрения также можно оценить по слежению за объектами, особенно при использовании ярких предметов или игрушек. К симптомам снижения остроты зрения у детей могут относиться столкновения со стенами или другими предметами, спотыкание и неспособность схватить или найти предметы.

Клиническое ведение пациентов с поражением глазного нерва в зависимости от степени тяжести

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

Предлагаемая стратегия ведения:

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

6.5. Повышение уровня печеночных ферментов (гепатотоксичность)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Z, H, Cfz, PAS, Eto/Pto, Bdq, FQ, Amx/Clv
Другие возможные причины: вирусный гепатит (A, B, C), NVP, многие другие препараты, алкоголь

Гепатит характеризуется тошнотой, рвотой, желтухой, желтушностью склер, окрашиванием мочи в чайный цвет, светлым цветом стула и ухудшением аппетита на фоне повышенных результатов функциональных проб печени.

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

Клиническое ведение пациентов с повышенным уровнем ферментов печени в зависимости от степени тяжести

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

Предлагаемая стратегия ведения:

- Возобновление противотуберкулезной терапии после возврата уровня ферментов печени к исходному уровню. Применение ПТП следует возобновлять последовательно, добавляя каждый следующий препарат каждые 3–4 дня. Наименее гепатотоксичные препараты следует добавлять первыми, контролируя результаты функциональных проб печени после каждого нового препарата.
- Следует рассмотреть вариант окончательной отмены препарата, для которого НЯ наиболее вероятны, если он не является необходимым для данной схемы. Это часто справедливо для пиразинамида, если исходя из истории болезни его эффективность менее вероятна. Рассмотреть другие ПТП в качестве дополнения схемы лечения.
- Если алкоголь считается фактором, способствующим гепатотоксичности, то для того, чтобы помочь пациенту воздерживаться от алкоголя, может потребоваться лечение алкоголизма.

6.6. Гипокалиемия

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Cm, Km, Am, S
Возможные причины из числа препаратов АРТ: TDF (редко)
Другие причины: рвота, диарея

Гипокалиемия и гипомагниемия часто протекают бессимптомно:

- В умеренно тяжелых случаях возможна утомляемость, миалгия, спазмы, парестезия, слабость нижних конечностей, изменение поведения или настроения, сонливость и спутанность сознания.

- При тяжелых нарушениях возможна тетания, паралич и угрожающая жизни аритмия сердца.

Гипокалиемия и гипомагниемия распространены у пациентов, получающих лечение от МЛУ-ТБ. Распространенными причинами у пациентов с МЛУ-ТБ являются:

- ✓ Рвота и диарея
- ✓ Нефротоксичность инъекционных препаратов с поражением канальцев (вероятно, более распространена в случае капреомицина, чем аминогликозидов).

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

- ✓ Пероральные препараты калия и магния следует принимать за 2 часа до или через 4–6 часов после приема фторхинолонов, так как они могут помешать всасыванию фторхинолонов.
- ✓ Препараты калия для приема внутрь могут вызвать тошноту и рвоту. Препараты магния для приема внутрь могут вызвать диарею.

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

Клиническое ведение гипокалиемии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести[26]	**Степень 1: легкая**	**Степень 2: умеренно тяжелая**	**Степень 3: тяжелая**	**Степень 4: угрожающая жизни**
Гипокалиемия	3,4–3,0 ммоль/л	2,9–2,5 ммоль/л	2,4–2,0 ммоль/л, или требуется интенсивная заместительная терапия либо госпитализация	< 2,0 ммоль/л, либо аномальный уровень калия с парезом, кишечной непроходимостью или угрожающей жизни аритмией
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проверить уровень магния в сыворотке, при необходимости проводить замещение.	Приступить к активной заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проводить заместительную терапию препаратами магния по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.

[26] NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007

Клиническое ведение гипомагниемии в зависимости от степени тяжести

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

Предлагаемая стратегия ведения:

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

Заместительная терапия препаратами калия

Концентрация калия (ммоль/л)	Дозировка	Частота контроля
> 3,4	Отсутствует	Ежемесячно
3,3–3,4	Общая доза 40 ммоль п/о, разделенная на 2–3 приема в день	Ежемесячно
2,9–3,2	Общая доза 60–80 ммоль п/о, разделенная на 3 приема в день	Еженедельно

2,7–2,8	60 ммоль п/о каждые 8 часов	1–2 дня
2,5–2,6	80 ммоль п/о каждые 8 часов	Ежедневно
< 2,5	10 ммоль/ч в/в и 80 ммоль п/о каждые 6–8 часов	Через 1 час после инфузии, каждые 6 часов с в/в заместительной терапией

Примечание: *нормальным препаратом калия хлорида для инфузии является 40 ммоль (3 ампулы) на 1 л NaCl 0,9%, инфузию проводить в течение 4 часов. Не превышать скорость инфузии 10 ммоль/ч (250 мл/ч). Калия хлорид 10% (100 мг/мл) ампулы = 1 г на ампулу = 13,4 ммоль. Калия хлорид, таблетки с контролируемым высвобождением 600 мг = 8 ммоль/таблетку.*

Заместительная терапия препаратами магния

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

Примечание: *количества более 2000 мг как правило вводятся в/в или в/м. Нормальным препаратом является магния сульфат 2 г на 100 мл или 4 г на 250 мл физиологического раствора. Не превышать скорость инфузии 150 мг/мин (2 г в 100 мл в течение 1–2 часов, 4 г в 250 мл в течение 2–4 часов).*

6.7. Гипотиреоз

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Eto/Pto, PAS

Ни один из препаратов, часто используемых в КРЛ с исключительно пероральным приёмом, не обладает тиреотоксичностью, однако пациент мог принимать тиреотоксичные противотуберкулезные препараты ранее.

Этионамид (или протионамид) и PAS оказывают непосредственное токсическое действие на щитовидную железу, мешая синтезу ее гормонов. Частота возникновения гипотиреоза точно неизвестна, однако он, вероятно, более распространен, чем принято считать.

Симптомы у пациентов могут возникнуть уже через несколько недель после начала приема соответствующих препаратов.

К симптомам гипотиреоза относятся утомляемость, сонливость, непереносимость холода, сухость кожи, грубость волосяного покрова и запор, а также депрессия и неспособность сконцентрировать внимание. При обследовании можно обнаружить тиреомегалию и запаздывание глубоких сухожильных рефлексов.

При первичном гипотиреозе диагноз подтверждается при уровне ТТГ сыворотки, меньшем 10,0 мЕ/л, что указывает на подавление синтеза гормонов щитовидной железы. Какие-либо другие тесты функции щитовидной железы (напр., свободный Т4, Т3) для постановки диагноза и контроля лечения не нужны.

Есть данные о том, что у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией субклинический гипотиреоз может вызываться некоторыми препаратами АРТ, особенно ставудином (d4T).

Гипотиреоз может приводить к удлинению интервала QT. При выявлении гипотиреоза следует проверить ЭКГ и в случае обнаружения удлиненного интервала QT или аритмии направить пациента на госпитализацию и соответствующее лечение.

Клиническое ведение гипотиреоза в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	**Степень 1: легкая**	**Степень 2: умеренно тяжелая**	**Степень 3: тяжелая**	**Степень 4: угрожающая жизни**
Гипотиреоз	Бессимптомное течение; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательства не показаны. Повышение уровня ТТГ 1,5-2раза от ВГН (в норме 0,4-4,2 мЕ/л).	Имеются симптомы; показана заместительная терапия гормонами щитовидной железы; ограничения инструментальных действий по самообслуживанию (ADL). Повышение уровня ТТГ более 10 мЕ/л.	Тяжелые симптомы; ограничение инструментальных действий по самообслуживанию; показана госпитализация. Повышение уровня ТТГ более 10 мЕ/л.	Угрожающие жизни последствия; показано немедленное вмешательство. Повышение уровня ТТГ более 10 мЕ/л.
Действие	Продолжать применение ПТП.	Продолжать применение ПТП. Назначить тироксин.	Продолжать применение ПТП. Назначить тироксин.	Отменить ПТП. Назначить тироксин.

Предлагаемая стратегия ведения:

1. Большинству взрослых пациентов с гипотиреозом требуется 100–150 мкг левотироксина в день.
   - Молодым здоровым взрослым пациентам можно начинать лечение с дозы 75–100 мкг в день.
   - Пациентам старшего возраста следует начать лечение с дозы 50 мкг в день.
   - Пациентам с существенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – с дозы 25 мкг в день.
2. У детей тироксин выводится из организма быстрее, чем у взрослых, поэтому суточные дозы при заместительной терапии могут быть выше.
   - Дети (4–15 лет): 4 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг).
   - Младенцы (1–3 года): 10–15 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг).
3. Контролировать ТТГ каждые 1–2 месяца, увеличивать дозу на 25–50 мкг, пока уровень ТТГ не придет в норму. У пожилых пациентов и пациентов с болезнями сердца дозу следует корректировать медленнее.
4. При отмене этионамида/протиноамида или PAS гипотиреоз обратим. Как следствие, заместительную терапию гормонами щитовидной железы можно прекратить через несколько месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ.

ГЛАВА 7. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Настоящие критерии оценки качества медицинской помощи (далее - критерии качества) применяются при оказании специализированной медицинской помощи во фтизиатрических и иных медицинских учреждениях, направленную на борьбу с ТБ.

Критерии качества применяются в целях оценки своевременности оказания фтизиатрической медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

Критерии качества применяются по условиям оказания медицинской помощи в амбулаторных (ПМСП, фтизиатрические отделения/кабинеты) и стационарных условиях (фтизиатрические больницы).

7.1. Критерии качества в амбулаторных условиях (ПМСП)

№	Критерии качества ранней диагностики	Оценка выполнения
1	Оформлен результат первичного осмотра, включая данные анамнеза заболевания и эпид. анамнеза, записью в амбулаторной карте	Да/Нет
2	Выполнен 2-х кратный забор мокроты: порция А – Xpert MTB RIF/ Ultra + микроскопия КУБ, порция В – посев с послудеющим ТЛЧ + микроскопия КУБ	Да/Нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
4	Выполнено рентгенологическое обследование грудной клетки (флюорография или обзорная рентгенограмма в 2-х проекциях)	Да/Нет
5	Выполнена внутрикожная проба Манту	Да/Нет
6	Получен вывод рентгенологического обследования грудной клетки, в течение 10 дней с момента обследования	Да/Нет
7	Получен ответ лабораторных исследований, включая Xpert и микроскопию, в течение 7 дней с момента обследования	Да/Нет
8	В случаи выявления ТБ процесса больной направлен фтизиатру	Да/Нет
№	**Критерии качества амбулаторного лечения**	**Оценка выполнения**
1	Оформлены результаты осмотров, согласно графику наблюдения больных, включая данные динамики лечения и переносимости препаратов, записью в амбулаторной карте	Да/Нет
2	Выполнен непосредственный контроль медицинским персоналом за приемом назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
3	Выполнено ежемесячное измерение массы тела больного с целью коррекции дозировок противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
№	**Критерии качества наблюдения**	**Оценка выполнения**
1	Выполнено ежегодное флюорографическое обязательное обследование больных из группы риска	Да/Нет

7.2. Критерии качества в амбулаторных условиях (фтизиатрический диспансер или отделение)

№	Критерии качества ранней диагностики	Оценка выполнения
1	Оформлен результат первичного осмотра, включая данные анамнеза заболевания и эпид. анамнеза, записью в амбулаторной карте	Да/Нет
2	Выполнен 2-х кратный забор мокроты: порция А – Xpert MTB RIF/ Ultra + микроскопия КУБ, порция В – посев с последующим ТЛЧ + микроскопия КУБ	Да/Нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови и общий анализ мочи	Да/Нет

4	Выполнено рентгенологическое обследование грудной клетки (флюорография или обзорная рентгенограмма в 2-х проекциях)	Да/Нет
5	Выполнена внутрикожная проба Диаскин-тест	Да/Нет
6	Получен вывод рентгенологического обследования грудной клетки, в течение 10 дней с момента обследования	Да/Нет
7	Получен ответ лабораторных исследований, включая Xpert и микроскопию в течение 7 дней с момента обследования	Да/Нет
8	В случаи выявления ТБ процесса установлен клинический диагноз путем представления данных ЦВКК или лечебному консилиуму и взятие на учет в течение 10 дней с момента обращения	Да/Нет
9	При наличии показаний к госпитализации больной направлен в стационар	Да/Нет
№	**Критерии качества амбулаторного лечения**	**Оценка выполнения**
1	*Амбулаторное лечение с первого дня*: Выполнено определение лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину до начала курса химиотерапии	Да/Нет
2	*Амбулаторное лечение с первого дня*: Выполнен биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий) до начала курса химиотерапии согласно графику обследований ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
3	*Амбулаторное лечение с первого дня*: Выполнен анализ крови на ВИЧ перед началом химиотерапии	Да/Нет
4	*Амбулаторное лечение с первого дня*: Выполнена ЭКГ перед началом химиотерапии	Да/Нет
5	*Амбулаторное лечение с первого дня*: Начата химиотерапия по назначению ЦВКК для больных с ЛЧ-ТБ или лечебного консилиума для больных с ЛУ-ТБ	Да/Нет
6	Соблюдена периодичность предоставления случая ЦВКК для больных с ЛЧ-ТБ или лечебного консилиума для больных с ЛУ-ТБ	Да/Нет
7	Выполнена коррекция химиотерапии согласно данным ТЛЧ к препаратам 1-2 ряда	Да/Нет
8	Оформлены результаты осмотров, согласно графику наблюдения, включая данные динамики лечения и переносимости препаратов, записью в амбулаторной карте	Да/Нет
9	Выполнен непосредственный контроль медицинским персоналом за приемом назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
10	Выполнено повторное микроскопическое исследование мокроты согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
11	Выполнено повторное микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на плотных или жидких питательных средах согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
12	Выполнено повторное рентгенологическое обследование согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
13	Выполнено ежемесячное измерение массы тела больного с целью коррекции дозировок противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
14	Выполнен повторный общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий) согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
15	Выполнена повторная ЭКГ согласно графику обследований при лечении ЛУ-ТБ	Да/Нет
16	Выполнены повторное обследование остроты зрения и скрининг периферической нейропатии, согласно графику обследований при лечении ЛУ-ТБ	Да/Нет
17	Предоставлен в установленный срок на ЦВКК или лечебный консилиум для получения исхода лечения в конце химиотерапии	Да/Нет

№	Критерии качества наблюдения	Оценка выполнения
1	Соблюдены сроки наблюдения больных в надлежащей диспансерной группе	Да/Нет
2	Выполнен перечень необходимых обследований входе диспансерного наблюдения	Да/Нет
3	Соблюдены критерии перевода в другую группу диспансерного наблюдения с наличием переводного эпикриза	Да/Нет
4	Соблюдены критерии прекращения диспансерного наблюдения с наличием эпикриза снятия с учета	Да/Нет

7.3. Критерии качества в стационарных условиях (фтизиатрические стационары)

№	Критерии качества ранней диагностики (диагностические отделения)	Оценка выполнения
1	Установлен предварительный диагноз с формированием плана обследований не позднее 2 часом с момента поступления больного	Да/Нет
2	Выполнен 2-х кратный забор мокроты: порция А – Xpert MTB RIF/ Ultra + микроскопия КУБ, порция В – посев с последующим ТЛЧ + микроскопия КУБ	Да/Нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови и общий анализ мочи	Да/Нет
4	Выполнен биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий, глюкоза крови)	Да/Нет
5	Выполнен анализ крови на ВИЧ	Да/Нет
6	Выполнено рентгенологическое обследование грудной клетки (обзорная рентгенограмма в 2-х проекциях)	Да/Нет
7	Выполнена внутрикожная проба Диаскин-тест	Да/Нет
8	Получен вывод рентгенологического обследования грудной клетки, в течение 3 дней с момента обследования	Да/Нет
9	Получен ответ лабораторных исследований, включая Xpert и микроскопию в течение 3 дней с момента обследования	Да/Нет
10	В случаи выявления ТБ процесса установлен клинический диагноз путем представления данных ЦВКК или лечебному консилиуму в течение 10 дней с момента обращения	Да/Нет
№	**Критерии качества стационарного лечения (ТБ отделения)**	**Оценка выполнения**
1	Выполнено определение лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину до начала курса химиотерапии	Да/Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови и общий анализ мочи	Да/Нет
3	Выполнен биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий, глюкоза в крови) до начала курса химиотерапии ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
4	Выполнен анализ крови на ВИЧ перед началом химиотерапии	Да/Нет
5	Выполнена ЭКГ перед началом химиотерапии	Да/Нет
6	Начата химиотерапия по назначению ЦВКК или лечебного консилиума	Да/Нет
7	Соблюдена периодичность предоставления случая ЦВКК или лечебному консилиуму	Да/Нет
8	Выполнена коррекция химиотерапии согласно данным ТЛЧ к препаратам 1-2 ряда	Да/Нет
9	Оформлен результат ежедневного осмотра, включая данные динамики лечения и переносимости препаратов, записью в истории болезни	Да/Нет
10	Выполнен непосредственный контроль медицинским персоналом за приемом назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов	Да/Нет

11	Выполнено повторное микроскопическое исследование мокроты согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
12	Выполнено повторное микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на плотных или жидких питательных средах согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
13	Выполнено повторное рентгенологическое обследование согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
14	Выполнено ежемесячное измерение массы тела больного с целью коррекции дозировок противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
15	Выполнен повторный общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий) согласно графику обследований при лечении ЛЧ/ЛУ-ТБ	Да/Нет
16	Выполнена повторная ЭКГ согласно графику обследований при лечении ЛУ-ТБ	Да/Нет
17	Выполнены повторное обследование остроты зрения и скрининг периферической нейропатии, согласно графику обследований при лечении ЛУ-ТБ	Да/Нет

ГЛАВА 8. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

8.1. Информация об отсутствии конфликта интересов

Нижеподписавшиеся авторы данного протокола свидетельствуют об отсутствии конфликта инетересов:

№	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1	Газиева У.А.	Начальник Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Узбекистан	
2	Парпиева Н.Н.	д.м.н., директор РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр МЗ	
3	Ливерко И.В.	д.м.н., заместитель директора РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии по научной деятельности	
4	Белоцерковец В.Г.	к.м.н., заведующая 1-ым терапевтическим отделением РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии	
5	Абулкасимов С.П.	к.м.н., заведующий 2-ым терапевтическим отделением РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии	
6	Массавиров Ш.Ш.	научный секретарь РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии	
7	Сафаев Х.А.	специалист международного отдела РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии	
8	Алимов С.В.	к.м.н., руководитель организационно-методического отдела РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии	
9	Мухамедов К.С.	к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Ташкентской медицинской академии	
10	Гадоев Ж.Т.	руководитель отдела по туберкулезу, ВИЧ и гепатитам Представительства ВОЗ в Узбекистане	
11	Каландарова Л.Н.	директор Городского центра фтизиатрии и пульмонологии г.Ташкента	

8.2. Данные экспертов

1. Alena Skrahina – д.м.н., заместитель директора Республиканского научно-практического центра пульмонологии и туберкулеза, Республика Беларусь, международный консультант ВОЗ. Доктор Алена Скрагина окончила Минский медицинский университет в Беларуси по специальности врач в 1986 году. С 1986 года работает в области респираторной медицины и туберкулеза в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и туберкулёза (РНПЦПТБ), совмещая клиническую практику, научно-исследовательская деятельность и административная работа. В 1994 году защитила кандидатскую диссертацию, в 2010 году – докторскую диссертацию, обе диссертации – в области туберкулеза. С 2005 года д-р Скрахина была назначена заместителем директора и заместителем руководителя национальной противотуберкулезной программы. В ее обязанности входит организация и проведение клинического ведения больных туберкулезом, М/ШЛУ-ТБ и ВИЧ/ТБ; председательство в Национальном экспертном совете по М/ШЛУ-ТБ (Консилиум); управление Национальной программой по борьбе с туберкулезом. За время своей работы она накопила значительный практический и программный опыт в диагностике и лечении

туберкулеза и лекарственно-устойчивого туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии. Среди основных достижений последнего времени внедрение новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, внедрение и внедрение новых средств быстрой диагностики, внедрение видеонаблюдения при лечении больных туберкулезом. Она принимала активное участие в международных усилиях по борьбе с туберкулезом в качестве члена консилиума ERS/ВОЗ по МЛУ-ТБ, группы разработки сводных рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза, основной группы ВОЗ GLI, целевой группы ВОЗ по разработке новой лекарственной политики, ядра ВОЗ ELI. Европейская техническая консультативная группа по борьбе с туберкулезом (TAG-TB), Стратегическая и техническая консультативная группа по туберкулезу (STAG-TB), Группа ВОЗ по систематическому скринингу активного туберкулеза, Группа ВОЗ по детскому туберкулезу, Рабочая группа ВОЗ Вольфхезе по социальным детерминантам туберкулеза , Рабочая группа ВОЗ Вольфхезе по совместной деятельности в области ТБ/ВИЧ, Рабочая группа ВОЗ Вольфхезе по внедрению новых противотуберкулезных препаратов и безопасности противотуберкулезных препаратов.

2. Мухтаров Давронбек Зухурович – д.м.н., заведующий кафедрой фтизиатрии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников. Родился 25 февраля 1952 года в городе Ташкенте. После окончания средней школы в 1969 году поступил на лечебный факультет ТашДавМИ, который окончил в 1975 году. В 1975-1977 годах работал интерном-преподавателем на кафедре нормальной анатомии Ташкентского государственного медицинского института, в 1977-1979 годах работал интерном в Ташкентской областной СКД. С 1979 года работал в РСНПМЦ ФиП, а с 1997 по 2013 год был заместителем директора по научной работе Центра. В настоящее время работает начальником отдела в центре. В 1987 г. защитил диссертацию, а в 1999 году докторскую диссертацию. Автор более 200 научных статей.

8.3. Условия пересмотра протокола

Данный клинический протокол после утверждения будет опубликован на веб-сайте РСНПМЦ ФиП и будет доступен для бесплатной загрузки (в формате PDF). Кроме того, предполагается, что обзоры фактических данных и рекомендации будут опубликованы в рецензируемых журналах в целях более широкого распространения основных тезисов протокола. Обновления стратегических рекомендаций также нашли отражение в руководстве по ведению ТБ и в пересмотренном практическом справочнике ВОЗ по туберкулезу WHO operational handbook on tuberculosis – Module 4: Treatment.

Фтизиатрическая служба будет стремиться пересматривать и обновлять отдельные рекомендации на основе новых фактических данных. Авторы тесно сотрудничают со страновым и Европейским бюро ВОЗ, а также с техническими и финансирующими учреждениями и партнерами в целях широкого информирования о пересмотренном протоколе на технических совещаниях и учебных мероприятиях.

8.4. Список использованной литературы

1. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. Всемирная организация здравоохранения; 2011, https://apps.who.int/iris/handle/10665/87660;
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva: World Health Organization; 2017, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;
3. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021, https://apps.who.int/iris/handle/10665/339991;
4. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. Всемирная организация здравоохранения, 2012 г.

(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789244503003_rus.pdf;
6. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016, https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825;
7. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021, https://www. who.int/publications-detail-redirect/9789240031593;
8. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011, (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501583;
9. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014, (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548748;
10. Приказ Министерство здравоохранения Республики Узбекистан №383 от 24 октября 2014г. «О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН»

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Форма информированного согласие пациента на лечение туберкулеза

Информация для пациента

У вас был диагностирован туберкулез и вам назначено противотуберкулезное лечение. Вы имеете право на получение полной информации о лечении для того, чтобы узнать о преимуществах, рисках и возможных результатах лечения, и на основе полученной информации принять решение о согласии на лечение.

Продолжительность лечения

Продолжительность курса лечения составит от 6 до 24 месяцев, в зависимости от формы туберкулеза, диагностированного у вас. Вы будете получать лечение амбулаторно или, если возникнет необходимость, в стационарном отделении больницы. Предоставляемое лечение полностью бесплатное.

Я проинформирован о наличии у меня туберкулеза, который:

- Является опасным заболеванием, так как может передаваться другим людям и которое может привести к тяжелой форме инвалидности или к смерти;
- Требует продолжительного лечения (от 6 до 24 месяцев в зависимости от формы заболевания);
- Передается воздушно-капельным путем при кашле, чихании, отхаркивании мокроты и разговоре;
- Поддается лечению и излечению.

Для того чтобы вылечиться:

- Необходимо начать лечение.
- Курс лечения может начаться амбулаторно или в стационарном отделении больницы.
- Будет необходимо принимать много различных препаратов, которые назначит фтизиатр.
- Будет необходимо принимать все препараты до единой дозы без пропусков, пока лечащий врач не сообщит об окончании приема препаратов.
- Данные препараты могут вызвать нежелательные явления. Многие из них купируются соответствующим лечением, и незамедлительное информирование лечащего врача или медсестры о появлении нежелательного явления важно для устранения его как барьера к получению вами лечения.
- В некоторых случаях, противотуберкулезное лечение или само заболевание может стать причиной нежелательных явлений, которые вы не почувствуете физически, поэтому с целью контроля за ходом лечения, назначаются анализы образцов крови, рентгенографическое обследование, ЭКГ как во время прохождения курса лечения, так и после завершения его.

Если я не буду лечиться или не смогу регулярно принимать лекарства:

- Я могу заразить окружающих меня людей (включая мою семью и детей) даже при хорошем самочувствии.
- Моя болезнь может прогрессировать, у меня может развиться устойчивость к имеющимся противотуберкулезным препаратам (т.е. заболевание станет неизлечимым), что приведет к моей смерти, и я могу заразить других людей неизлечимой формой туберкулеза.

Употребление алкоголя усилит нежелательные явления и усложнит получение лечения.

Я даю добровольное согласие на получение противотуберкулёзного лечения. Решение о месте получения лечения (амбулаторное, госпитализация или на дому) будет принято совместно с моим лечащим врачом. Решение о плане лечения и его продолжительности будет принимать мой лечащий врач совместно с консилиумом врачей.

СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

На основании вышеизложенного, я даю согласие на лечение туберкулеза. Я получил(-а) экземпляр подписанной мною формы согласия.

ФИО пациента:_____ Подпись пациента: _____ Дата: _____

Я считаю, что я предоставил(-а) данному пациенту всю информацию о лечении, возможных рисках и преимуществах, и полагаю, что пациент понял мои объяснения.

ФИО врача:_____ Подпись пациента: _____ Дата: _____

Приложение 2. Лист лечебного консилиума

ЛЕЧЕБНЫЙ КОНСИЛИУМ

МоноЛУ-ТБ☐ РУ-ТБ☐ ПЛУ-ТБ☐ МЛУ-ТБ☐ ПреШЛУ-ТБ☐ ШЛУ-ТБ☐

Дата начала лечения: в стационаре_____ или амбулаторно_____
Лечебное заведение _____
Ф.И.О. _____
Адрес: _____
Возр. _____ Пол _____ Вес: _____
Резистентность: первичная☐
вторичная☐ с какого года _____

Дата определения резистентности	Резистентность	Чувствительность	Неизвестно

Препараты, которые больной получал до начала лечения по поводу лекарственно-устойчивой формы ТБ

H	R	E	Z	Lfx	Mfx	Bdq	Lzd	Cfz	Cs
Dlm	Imp/Cln	Mpm	Am	Pto/Eto	PAS	Pa	Cm	Km	Другие

Дата консилиума	Диагноз, текущая схема, значимые данные, цель представления:	Назначенное лечение и рекомендации консилиума	Дата повторного консилиума	Подпись

Краткая форма по бактериологическим исследованиям

Ф.И.О пациента_____

Микроскопия мокроты			Культура и ТЛЧ						Результаты ТЛЧ																
Лаб номер	Дата микроскопии Xpert / HAIN	Результат	Дата направления на посев	Лаб номер	Дата получения рез-та посева	Результат посева	Дата получен рез-та ТЛЧ	Лаборатория (НРЛ /РЛ)	H	H^h	R	E	Z	Lfx	Mfx 0.25	Mfx 1.0	Bdq	Lzd	Cfz	Cs	Dlm	Am	Pto / Eto	Другой АБП	Другой АБП

Результаты клинико-биохимических и функциональных исследований

Ф.И.О пациента_____

Тесты	Гематология			Биохимия крови							Функциональные исследования		
	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	АЛТ	АСТ	Общий билирубин	Креатинин (в крови)	Калий	Глюкоза	Альбумин	Острота зрения и цветоощущения	Скрининг периф. нейропатии	QTcF
Показатели в норме	110 - 150 г/л	4,0-9,0 $*10^9$/л	180,0-320,0 $*10^9$/л	< 40 U/l	< 40 U/l	8.5 – 20.5 µmol/l	53 – 142 µmol/l	3.6 – 5.5 mmol/l	4.2 – 6.4 mmol/l	35–55 g/l	Не нарушено	Не нарушено	< 450 мс
0 месяц													
1 месяц													
2 месяц													
3 месяц													
4 месяц													
5 месяц													
6 месяц													
7 месяц													
8 месяц													
9 месяц													
10 месяц													
11 месяц													
12 месяц													
13 месяц													
14 месяц													
15 месяц													
16 месяц													
17 месяц													
18 месяц													
19 месяц													
20 месяц													

Приложение 3. Форма отказа от лечения

(Подписывается пациентом в случае отказа от начала или продолжения лечения)

Я, _____
(ФИО пациента)

У меня был диагностирован туберкулез, и мне было рекомендовано противотуберкулезное лечение. Я понимаю, что отказ от лечения повышает риск распространения мною туберкулеза окружающим.

Я получал (-а) лечение туберкулеза в течение _____ месяца(-ев).

Я проинформирован о возможных последствиях моего решения и мне было предоставлено достаточно возможности задать вопросы медицинскому персоналу касательно моего решения.

Причина моего решения отказаться от лечения связанно со следующим:

- ☐ Я больше не могу переносить нежелательные явления лечения
- ☐ Я не верю в то, что я болею туберкулезом
- ☐ Я не могу работать из-за необходимости принимать лечение
- ☐ Я не могу посещать кабинет ДОТ
- ☐ Я не хочу получать инъекционные препараты
- ☐ Лечение влияет на мое семейное положение / Моя семья не хочет, чтобы я продолжал лечение
- ☐ Другие причины: _____

Я понимаю, что, в случае прекращения лечения:

- Я могу заразить туберкулезом свою семью и других людей.
- Проявления и симптомы туберкулеза могут появиться вновь, и мое состояние ухудшится.
- Меня могут принудительно госпитализировать и изолировать.
- Я могу умереть от туберкулеза.
- При ухудшении состояния я могу обратиться к моему лечащему фтизиатру для получения симптоматического лечения или паллиативного ухода.
- В будущем, если я решу возобновить лечение, мне придется начать лечение с самого начала и снова пройти процедуру включения в программу (сделать рентгенографию органов грудной клетки, сдать на анализ образцы мокроты, крови и т.д.). Я понимаю, что прохождение текущего лечения не будет учитываться при назначении следующего лечения.

Я согласен(-на) с вышеизложенной информацией.

Подпись пациента_____ Дата_____

Приложение 4. Антиретровирусная терапия

Классы антиретровирусных препаратов

НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) **НтИОТ** (нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы)	Зидовудин (AZT) 300 мг 2 раз/сут. Ламивудин (3TC) 150 мг 2 раз/сут. или 300 мг 1 раз/сут. Эмтрицитабин (FTC) 200 мг 1 раз/сут. Абакавир (ABC) 300 мг 2 раз/сут. или 600 мг 1 раз/сут. Тенофовир (TDF) 300 мг 1 раз/сут.
ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	Невирапин (NVP) Эфавиренз (EFV) 600 мг 1 раз/сут.
ИП (ингибиторы протеазы) **Ритонавир**: фармакокинетический ингибитор (конкурентный антагонист цитохрома P-450); препарат снижает печеночный метаболизм основного препарата для повышения терапевтической эффективности	Лопинавир / Ритонавир (LPV/r) 400/100 мг 2 раз/сут. Атазанавир (ATV) Дарунавир (DRV)
ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ	Ралтегравир (RAL) 400 мг 2 раз/сут. Долутегравир (DTG) 50 мг 1 раз/сут.

Лекарственное взаимодействие с противотуберкулезными препаратами

ТБ препарат	**Взаимодействие и токсичность**
Bdq	Избегать применения с EFV и ингибиторами протеазы (ИП). Известно, что EFV понижает уровень Bdq в крови, в то время как ИП повысят уровень Bdq в крови
Dlm	По возможности избегать применения ИП. Совместное применение повысит уровень Dlm в крови. Несмотря на то, что корректировка дозы Dlm не рекомендуется, важно тщательно наблюдать за проявлением нежелательных явлений.
Lzd	Рекомендуется тщательный мониторинг на проявление признаков периферической нейропатии.
Рифампицин	Рифампицины являются стимуляторами цитохрома P-450. В частности, R приводит к пониженным концентрациям ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

Приложение 5. График наблюдения при лечении пациентов с туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях

Мониторинг лечение больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом

Время	Врач СВП	Фтизиатр
0-й день	-	Подписание пациентом формы согласия. Изучение результатов лабораторных анализов и начало лечения.
2-я неделя	-	Осмотр/наблюдение
4-я неделя	Осмотр/наблюдение	Осмотр/наблюдение
6-я неделя	-	Осмотр/наблюдение
2-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (рентген, микроскопия, посев)
3-й месяц	-	Осмотр/наблюдение. ТЛЧ при положительных результатах мазка и/или посева на 2 месяце
4-й месяц	Осмотр/наблюдение	Осмотр/наблюдение
5-й месяц	-	Осмотр/наблюдение. ТЛЧ при положительных результатах мазка и/или посева на 4 месяце
6-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (рентген, микроскопия, посев)

Мониторинг лечение больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Время	Врач СВП	Фтизиатр
0-й день	-	Подписание пациентом формы согласия. Изучение результатов лабораторных анализов и начало лечения.
2-я неделя	-	Осмотр/наблюдение
4-я неделя	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
6-я неделя	-	Осмотр/наблюдение
2-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
3-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
4-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев) ТЛЧ при положительном посеве[27]
5-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
6-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (рентген, микроскопия, посев)
7-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
8-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
9-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
10-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
11-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
12-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
13-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
14-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
15-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
16-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (микроскопия, посев)
17-й месяц	-	Обследование (микроскопия, посев)
18-й месяц	Осмотр/наблюдение	Обследование (рентген, микроскопия, посев)

[27] ТЛЧ проводят при любом положительном посеве после 3-го месяца лечения

Приложение 6. Информация для пациента о туберкулезе

Туберкулез (ТБ) - это инфекционное заболевание, при котором обычно поражаются органы дыхания (бронхи и легкие), но могут поражаться другие органы и системы. Заболевание вызывают особые бактерии и основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Различают две формы:

- Активный ТБ, также называемый манифестным туберкулезом. Это означает, что у больного имеются клинические признаки ТБ, и инфекция от него может передаваться другим людям (больной заразен).
- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ). Это означает, что какие-либо клинические симптомы ТБ отсутствуют, и человек не заразен. Латентный тип (ЛТИ) может переходить в активный ТБ, поэтому важно проводить лечение.

Каковы причины?

ТБ вызывают бактерии, называемые микобактериями туберкулеза - Mycobacterium tuberculosis. Вы можете заразиться этими бактериями, находящимися в окружающей среде, вдохнув капельки секрета, выделяемые при кашле или чихании от того, кто болен активным ТБ.

Что повышает риск развития этого состояния?

Вероятность развития ТБ выше, если Вы:

- инфицированы ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека);
- больны сахарным диабетом;
- лицо пожилого возраста;
- употребляете наркотики;
- курите никотинсодержащие сигареты;
- посетили регионы с высоким уровнем заболеваемости

Проживаете в местах высокой скученности людей или в помещениях с плохим воздухообменом (вентиляцией), или работаете в стационарных организациях социального обслуживания (детские дома, социальные центры):

- учреждения здравоохранения;
- учреждение пенитенциарной системы;
- учреждения интернатного типа, например, для ухода за престарелыми.

Каковы признаки или симптомы?

Симптомы этого состояния включают следующее:

- Кашель с выделением крови и/ или слизи из легких (мокроты);
- Кашель, который длится три недели и более;
- Боль в груди, или боль при дыхании, или кашле;
- Необъяснимое снижение веса;
- Повышенная утомляемость и слабость;
- Лихорадка;
- Потливость;
- Озноб;
- Потеря аппетита.

Как ставят диагноз этого состояния?

Это состояние могут диагностировать на основании данных осмотра и физикального обследования, Ваших симптомов и данных анамнеза. Вам могут назначить дополнительное обследование рентгенографии органов грудной клетки и произведут забор патологических образцов (кровь, мокрота, моча).

Как лечат это состояние?

И латентный, и активный ТБ лечат приемом специфических противотуберкулезных препаратов, которые возможно, Вам придется принимать сроком не менее 6 месяцев.

В домашних условиях следуйте таким инструкциям:

Лекарственные препараты

- Принимайте специфические противотуберкулезные препараты в соответствии с указаниями врача. Не следует прекращать преждевременный их приём, даже если Вы начнете чувствовать себя лучше.

Виды деятельности

- Отдыхайте по мере необходимости. Спросите у врача, какой род занятий является безопасным для Вас.
- Не следует возвращаться на работу или в школу, пока врач не разрешит это.
- Избегайте близкого контакта с другими людьми, особенно детьми и пожилыми лицами, пока врач не скажет, что Вы больше не заразны.

Общие указания

- Сообщите врачу о всех людях, с которыми Вы проживаете, или с которыми у Вас тесный контакт. Этих людей, возможно, следует пригласить на обследование.
- Не курите никотин содержащие сигареты и электронные сигареты. Если для отказа от курения Вам нужна помощь, обратитесь к врачу.
- Когда кашляете или чихаете, прикрывайте рот и нос. Утилизируйте использованные носовые платки в соответствии с предписанием врача.
- Часто мойте руки с мылом либо используйте дезинфицирующее средство для рук.
- Важно приходить на все назначенные приемы в соответствии с указаниями врача.

Обратитесь к врачу, если:

- У Вас появились новые симптомы.
- Вы теряете аппетит.
- Вас подташнивает или отмечается рвота.
- Отметили изменения цвета мочи (моча стала темно-желтого цвета).
- У Вас отмечается пожелтение кожи и белков глаз (желтуха).
- У Вас повысилась температура.

Немедленно обратитесь за помощью, если:

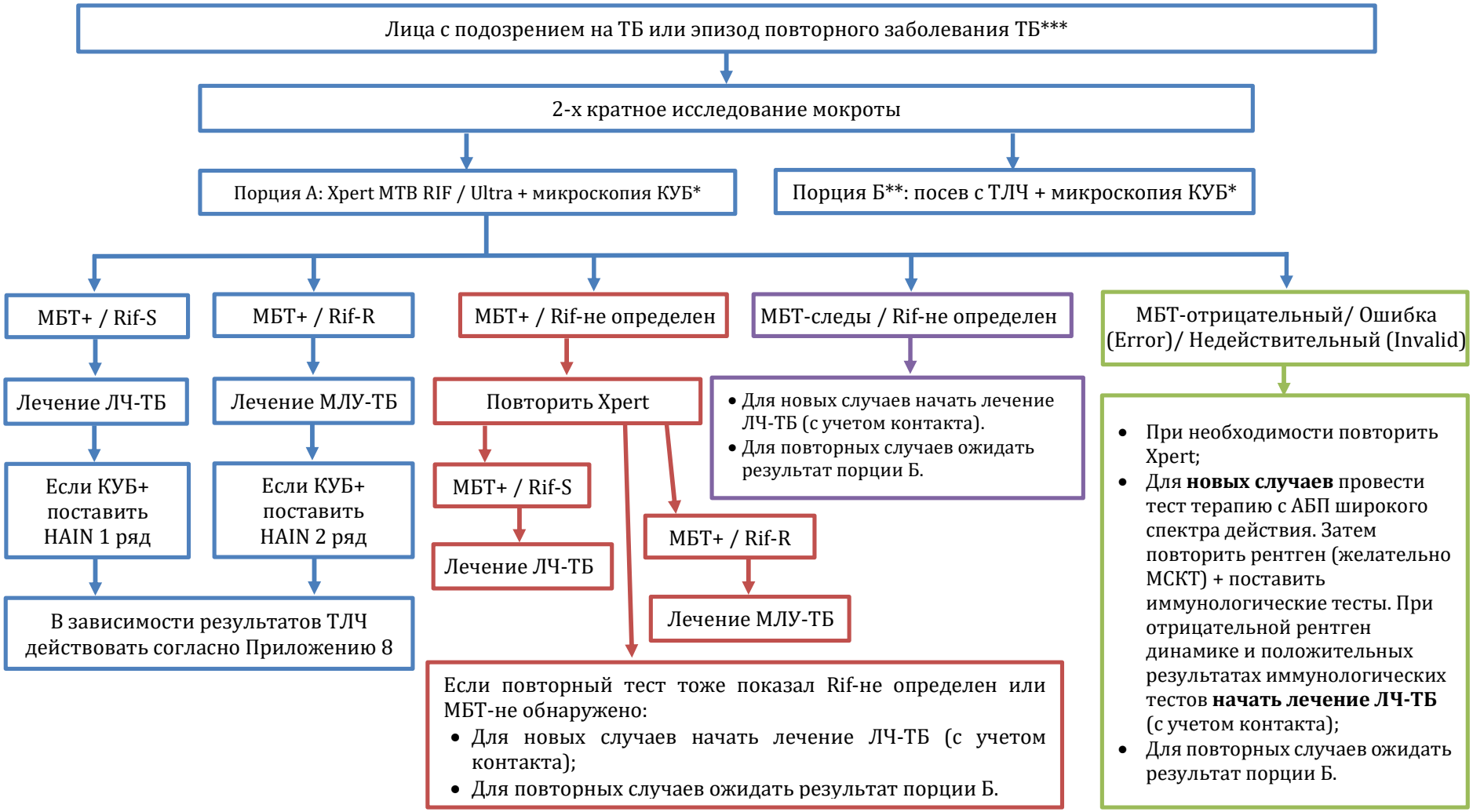
- У Вас появилась острая боль в груди.
- При кашле отхаркивается кровь
- Вам тяжело дышать, или у Вас началась одышка.
- У Вас началась головная боль, или появилось онемение шеи.

Резюме

- Туберкулез (ТБ) - это инфекционное заболевание, при котором обычно поражаются органы дыхания (бронхи и легкие), но могут поражаться и другие органы, и системы.
- Активный ТБ означает, что у больного имеются клинические признаки ТБ, и инфекция от него может передаваться другим людям (больной заразен).
- При латентной туберкулезной инфекции человек не заразен. Латентный тип может переходить в активный ТБ, поэтому важно проводить лечение.
- ТБ лечится приемом специфических противотуберкулезных препаратов, которые возможно, Вам придется принимать сроком не менее 6 месяцев.

Эта информация не может заменить советы, предоставленные Вашим врачом. Обязательно обсудите любые интересующие Вас вопросы с Вашим лечащим врачом.

Приложение 7. Алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза органов дыхания



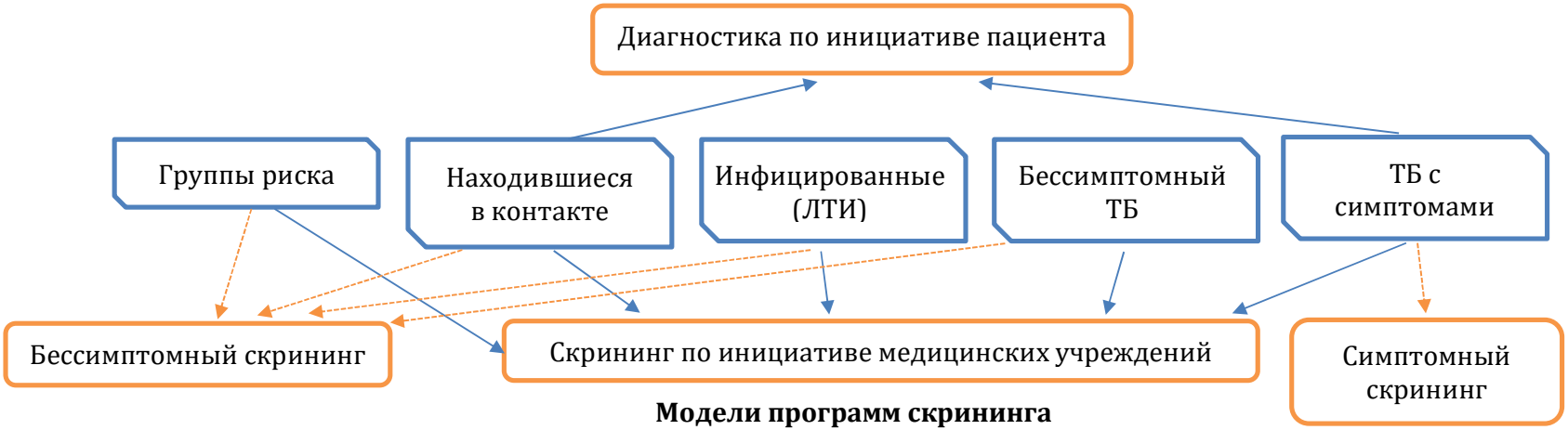
* предпочтительно люминесцентная микроскопия. В случае если КУБ положительный необходимо поставить HAIN 1 или 2 ряда;
** в зависимости результатов порции Б действовать согласно Приложению 8;
*** для повторных случаев М/ШЛУ-ТБ не повторять Xpert MTB RIF / Ultra.

Приложение 8. Алгоритм тактики врача-фтизиатра по оценке результатов культурального исследования и ТЛЧ (порция Б)

Результат культуры	Предыдущий результат	Тактика врача фтизиатра	Тактика лаборатории
Культура положительная	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ-положительный / Rif-S	Продолжить лечение ЛЧ-ТБ	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 1 ряда: - HAIN (RIF/INH) - MGIT или ЛЙ (Lfx/R/H/E/Z)
	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ-положительный / Rif-R	Продолжить лечение МЛУ-ТБ	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - HAIN (Pto/Lfx/Am) - MGIT или ЛЙ (Lfx/Mfx/Am/Pto/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
	Xpert MTB RIF/ Ultra МБТ-положительный / Rif-не определен ***или*** Xpert MTB RIF/ Ultra МБТ-следы / Rif-не определен ***или*** МБТ-отрицательный	Новый случай: Продолжить лечение ЛЧ-ТБ Повторный случай ЛЧ-ТБ: Ожидать результат ТЛЧ 1 ряда	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 1 ряда: - HAIN (RIF/INH) - MGIT или ЛЙ (Lfx/R/H/E/Z)
		Повторный случай М/ШЛУ-ТБ: Ожидать результат ТЛЧ 2 ряда	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - HAIN (Pto/Lfx/Am) - MGIT или ЛЙ (Lfx/Mfx/Am/Pto/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ-положительный / Rif-S	Продолжение лечения ЛЧ-ТБ	Отправить дополнительный образец на посев для повторного исследования
	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ-положительный / Rif-R	Продолжение лечения МЛУ-ТБ	Отправить дополнительный образец на посев для повторного исследования
Культура отрицательная или контминация	Xpert MTB RIF/ Ultra МБТ-положительный / Rif-не определен ***или*** Xpert MTB RIF/ Ultra МБТ-следы / Rif-не определен	Новый случай: Продолжить лечение ЛЧ-ТБ Повторные случаи ЛЧ-ТБ или М/ШЛУ-ТБ: При отсутствии клинического и рентген ухудшения процесса исключить активный ТБ. Повторные случаи ЛЧ-ТБ или М/ШЛУ-ТБ: При клиническом и рентген ухудшения процесса начать эмпирическое лечение. Отправить дополнительный образец на посев для повторного исследования.	Отправить дополнительный образец на посев для повторного исследования
		Новый случай: При отрицательных результатах иммунологических тестов и положительной рентген и клинической динамики после тест терапии с АБП широкого спектра действия – **исключить ТБ**.	
	Xpert MTB RIF/ Ultra МБТ-отрицательный	Новый случай: При положительных результатах иммунологических тестов и отрицательной рентген и клинической динамики после теста терапии с АБП широкого спектра действия – продолжить лечение ПТП 1 ряда. Отправить дополнительный образец на посев. Повторные случаи ЛЧ-ТБ или М/ШЛУ-ТБ: При отсутствии клинического и рентген ухудшения процесса исключить активный ТБ. При наличии клинического и рентген ухудшения процесса повторить посев.	

При выявлении устойчивости на ТЛЧ	Предыдущий результат	Тактика врача фтизиатра	Тактика лаборатории
HAIN 1 ряд Rif-S/Inh-R	Xpert MTB RIF/ Ultra: МТБ положительный / Rif-S ***или*** МБТ-положительный / Rif-не определен ***или*** МБТ-следы / Rif-не определен ***или*** МБТ-отрицательный	Начать лечение МоноЛУ-ТБ	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - HAIN (Pto/Lfx/Am) - MGIT или ЛЙ (Lfx/Mfx/Am/Pto/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
HAIN 1 ряд Rif-R/Inh-S ***или*** Rif-R/Inh-R	Xpert MTB RIF/ Ultra: МТБ положительный / Rif-S ***или*** МБТ-положительный / Rif-не определен ***или*** МБТ-следы / Rif-не определен ***или*** МБТ-отрицательный	Начать лечение МЛУ-ТБ Низкий степень риска	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - HAIN (Pto/Lfx/Am) - MGIT или ЛЙ (Lfx/Mfx/Am/Pto/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
HAIN 2 ряд Lfx - R HAIN 2 ряд Am - R HAIN 2 ряд Eto/Pto – R	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ положительный / Rif-R	Продолжить лечение МЛУ-ТБ Начать лечение ШЛУ-ТБ Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm Лечение МЛУ-ТБ Кроткосрочный режим не эффективен	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - MGIT или ЛЙ (Mfx/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
MGIT или ЛЙ E – R MGIT или ЛЙ Z – R	HAIN 1 ряда Rif-S/Inh-R	Лечение ПЛУ-ТБ: R-Z-Lfx-Lzd Лечение ПЛУ-ТБ: R-E-Lfx-Lzd	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - HAIN (Pto/Lfx/Am) - MGIT или ЛЙ (Lfx/Mfx/Am/Pto/Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
MGIT или ЛЙ Lfx/Mfx - R MGIT или ЛЙ Am - R MGIT или ЛЙ Pto - R	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ положительный / Rif-R	Лечение ШЛУ-ТБ Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm Лечение РУ/МЛУ-ТБ Кроткосрочный режим не эффективен	Отправить культуру на ТЛЧ к ПТП 2 ряда: - MGIT или ЛЙ (Bdq/Dlm/Lzd/Cfz)
MGIT или ЛЙ Bdq – R MGIT или ЛЙ Dlm – R MGIT или ЛЙ Cfz – R MGIT или ЛЙ Lzd – R	Xpert MTB RIF/ Ultra МТБ положительный / Rif-R	Следует назначить как минимум четыре вероятно эффективных препарата. В качестве основных из групп А и В, другие препараты из группы С	По показаниям повторить исследование

Приложение 9. Скрининг на туберкулез у взрослых



Модели программ скрининга

Скрининг посетителей медицинского центра



Скрининг на рабочем месте, а также в тюрьмах



Скрининг на дому



Выездные компании по скринингу



Скрининговые мероприятия на уровне сообществ (ярмарки здоровья)



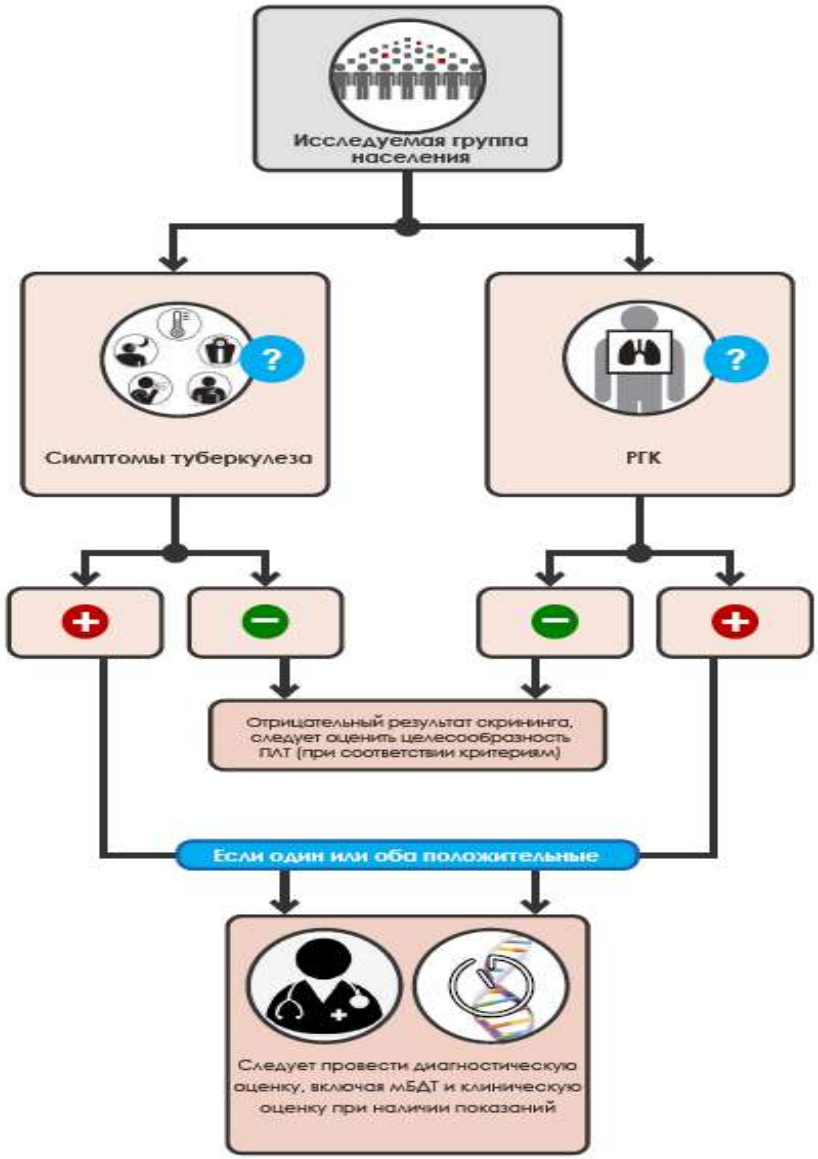
Бессимптомный скрининг туберкулеза у взрослых

I группа. Группа риска ТБ инфекцией:
- лица, находящиеся в контакте с больными всеми видами ТБ;
- лица с ЛТИ.

II группа. Лица с хроническими заболеваниями:
- больные с неспецифическими заболеваниями легких;
- больные сахарным диабетом;
- больные язвой желудка и/или двенадцатиперстной кишки и оперированные по поводу этого заболевания;
- пациенты, проходящие курс лечения кортикостероидами, цитостатиками и облучением (более одного месяца);
- больные психическими заболеваниями;
- лица, находящиеся под наблюдением в наркологическом диспансере.

III группа. Лица, живущие с ВИЧ-инфекцией:
- лица с ВИЧ-инфекцией независимо от уровня иммуносупрессии.

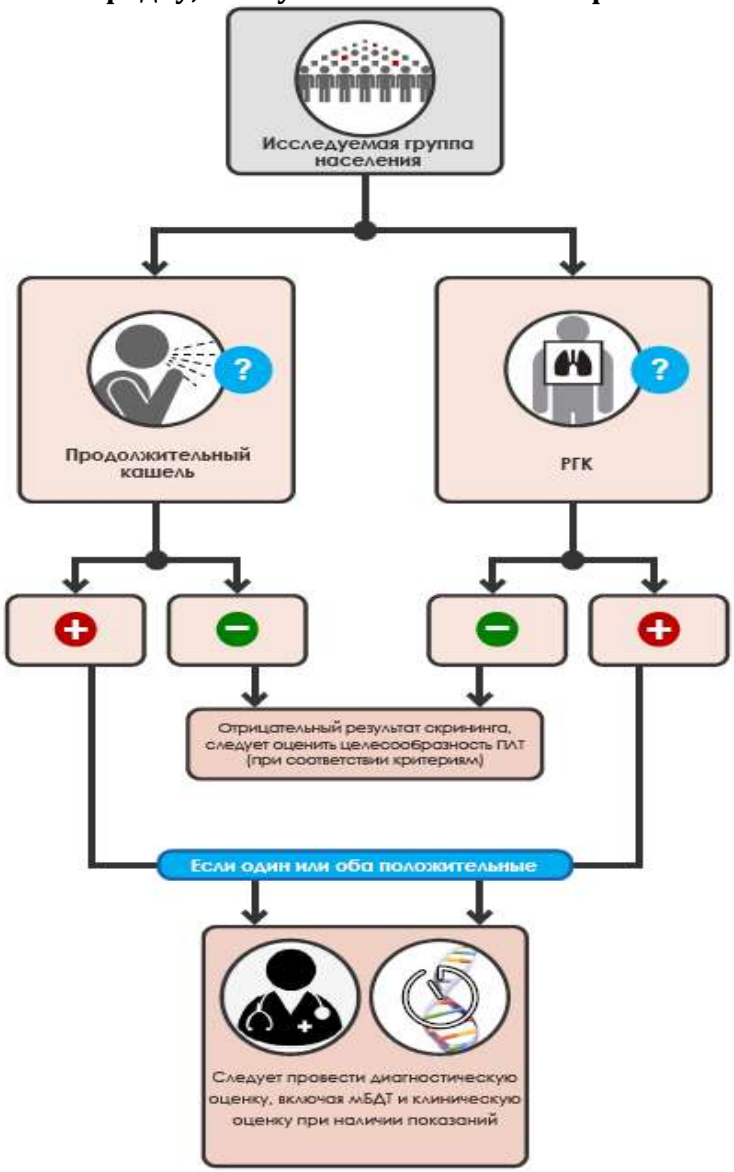
IV группа. Лица, нуждающиеся в социальной защите:
- лица в семьях, нуждающихся в социальной защите (женский тетрадь, железная тетрадь);
- освобожденные из мест исполнения наказаний;
- мигранты;
- беженцы;
- лица без определенного места жительства;
- медицинский и обслуживающий персонал, работающие или живущие вместе с людьми, входящими в группу высокого риска ТБ.



ПЛТ – профилактчиеское лечение туберкулеза
мБДТ – молекулярный быстрый диагностический тест (Xpert MBT/RIF Ultra)

Симптомный скрининг туберкулеза у взрослых

Основные симптомы, которые обычно возникают при ТБ: кашель любой продолжительности, наличие мокроты, кровохарканье, лихорадку, ночную потливость и потерю веса.



Приложение 10. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания

Дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулеза легких

Признаки	Инфильтративный туберкулез	Пневмония	Эозинофильный инфильтрат	Периферический рак
Начало заболевания	Чаще подострое, малосимптомное	Чаще острое	Чаще острое, малозаметное	Чаще незаметное
Характерные данные анамнеза	Контакт с ТБ или остаточные изменения ТБ	Контакт по ОРВИ, простуда, пневмония	Отягощенный аллергологический анамнез	Нет
Влажные хрипы в легких	Возможно, особенно при деструкции	Часто	Редко	Нет
Изменения гемограммы	Лейкоцитоз с нейтрофилезом	Лейкоцитоз, повышение СОЭ	Эозинофилия крови	Анемия, повышение СОЭ в поздних стадиях
Бактериология мокроты	МБТ(+)	Вирусно-бактериальная патогенная флора	-	Обычная сапрофитная флора
Цитология Мокроты	-	-	Эозинофилы	Иногда атипические клетки
Бронхоскопия	У 20-40% ТБ бронхов	Катаральный эндобронхит	-	Возможно опухолевое поражение бронхов
Локализация тени	Чаще верхнезадние отделы	Чаще средние и нижние отделы	Чаще средние и нижние отделы	Чаще средние и нижние отделы
Характер тени	Зависит от типа инфильтрата	Средней или малой интенсивности (сегмент или доля)	Гомогенная малой интенсивности, может быть много теней	Единичная интенсивная
Легочной рисунок	Усилен	Усилен	Усилен	Не изменен
Вовлечение корня	Редко	Часто	Редко	Редко
Динамика	При лечении возможно рассасывание за 6-8 мес	Быстрое исчезновение теней	Исчезновение за 6-12 дней. Возможно появление в других местах	Удвоение тени за полгода

Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких

Признаки	Милиарный туберкулез	Аллергический альвеолит	Карциноматоз	Саркоидоз
Анамнез	Возможный контакт с больными БК+, туберкулез в прошлом	Контакт с органической пылью	Контакт не установлен	Контакт не установлен
Начало заболевания	Острое	Острое или подострое	Подострое, может быть и острое	Подострое, редко острое
Интоксикация	Резко выраженная, высокая температура тела интермиттирующего характера	Умеренно выраженная, фебрильная или субфебрильная температура тела	Умеренно выраженная, субфебрильная, реже высокая температура тела	Умеренно выраженная, субфебрильная температура тела
Бронхолегочные проявления	Кашель со скудно отделяемой мокротой, одышка в покое	Сухой кашель, резко выраженная одышка	Сухой кашель, резко выраженная одышка в покое	Сухой кашель, умеренно выраженная одышка при физической нагрузке
Данные физического обследования	Перкуторный звук с тимпаническим оттенком, дыхание бронхиальное, ослабленное, паравертебрально мелкопузырчатые влажные хрипы	Перкуторный звук с тимпаническим оттенком, жесткое бронхиальное дыхание, мелко- и средне пузырчатые хрипы, редко свистящее и шумное дыхание	Укорочение перкуторного звука в средне-нижних отделах, жесткое дыхание, могут выслушиваться сухие и мелкопузырчатые хрипы	Перкуторные изменения не определяются. Дыхание жесткое, могут выслушиваться сухие хрипы
Гемограмма, СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, иногда моноцитоз, резко ускоренная СОЭ до40-50 мм/ч	Умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нередко лимфоцитоз и эозинофилия. Умеренно ускоренная СОЭ	Выраженный лейкоцитоз, лимфопения, резко ускоренная СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ может быть нормальная или не резко ускоренная
Микроскопия мазка мокроты по Цилю-Нильсену	Редко выявляются КУБ	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная

Дифференциальная диагностика очагового туберкулеза легких

Признаки	Пневмония	Доброкачественные опухоли	Периферический рак	Метастатический рак	Очаговый туберкулез
Начало заболевания	Острое	Бессимптомное	Бессимптомное	Бессимптомное	Бессимптомное
Характерные данные анамнеза	Контакт по ОРВИ, простуда	Нет	Признаки основной опухоли	Признаки основной опухоли	Контакт с ТБ или «рентгеноархив» по ТБ
Влажные хрипы в легких	Часто	Нет	Нет	Нет	Редко
Изменения гемограммы	Имеются	Нет	Выражены (анемия, увеличение СОЭ) при значительном прогрессировании, развитии осложнений	Выражены (анемия, увеличение СОЭ) при значительном прогрессировании, развитии осложнений	Чаще отсутствуют
Бактериология мокроты	Вирусно-бактериальная патогенная флора	Обычная сапрофитная флора	Обычная сапрофитная флора	Обычная сапрофитная флора	У 10-15% Больных МБТ(+)
Атипические клетки в мокроте	Не выявляется	Не выявляется	Иногда	Иногда	Не выявляется
Бронхоскопия	Катаральный эндо-бронхит	Изменений нет	Возможно опухолевое поражение бронхов	Возможно опухолевое поражение бронхов	У 20-30% - ТБ бронхов
Локализация теней	Чаще средние и нижние отделы	Нет строгой локализации, при периферическом раке чаще средние и нижние отделы	Нет строгой локализации, при периферическом раке чаще средние и нижние отделы	Нет строгой локализации, при периферическом раке чаще средние и нижние отделы	Верхушка легкого
Количество теней	Множественные очаговые тени	Одиночная	Одиночная	Чаще несколько теней	Обычно несколько теней
Контуры тени	Нечеткие	Четкие	Лучистые	Четкие	Четкие
Легочной рисунок	Усилен	Не усилен	Не усилен	Не усилен	Усилен
Вовлечение корня легкого	Иногда	Нет	Возможно, но редко	Возможно, но редко	Редко
Динамика	Быстрое исчезновение теней	Отсутствует	Удвоение тени за полгода	Возможны новые тени	Обычно незначительная

Дифференциальная диагностика туберкуломы легких

Признаки	Туберкулома	Периферический рак	Доброкачественные опухоли	Аспергиллома
Жалобы	Только при прогрессировании	Постепенно нарастают	Нет	Синдром интоксикации
Характерные данные анамнеза	Легочной туберкулез	Нет	Нет	Длительный прием антибиотиков
«Рентген архив»	Да	Нет	Да	Нет
Реакция Манту	Положительная, гиперергия	Отрицательная, анергия	Любые результаты	Любые результаты
Бактериология мокроты	МБТ(+) при обострении	МБТ отсутствует	МБТ отсутствует	Аспергиллы
Цитология мокроты	Изменений нет	Иногда атипические клетки	Изменений нет	Изменений нет
Гистология пунктата	Казеозный некроз, эпителиоидные клетки	Клетки злокачественной опухоли	Клетки доброкачественной опухоли	Мицелий гриба
Бронхоскопия	Возможен ТБ бронхов	Возможно опухолевое поражение бронхов	Изменений нет	Катаральный эндобронхит
Локализация тени	Чаще верхнезадние отделы	Чаще средние и нижние отделы	Нет строгой локализации	Чаще нижнецентральная
Множественность теней	Нередко	Нет	Нет	Нет
Наружные контуры	Четкие вне обострения	Нечеткость	Четкие	Нечеткие
Наличие просвета дренирующего бронха	При деструкции	Нет	Нет	Возможно
Увеличение тени	Очень медленное, при распаде	Удвоение тени за полгода	Отсутствует	Отсутствует
Наличие деструкции	При обострении	Возможно	Нет	Ложное впечатление распада
Форма деструкции	Чаще серповидная у медиальной стороны	Нечеткость и подрытость внутренних контуров, редко жидкость	Нет	Полулунное просветление
Очаги диссеминации	При обострении	Редко	Нет	
Кальцинаты в легком	Часто	Нет	Редко	Нет
Симптом «погремушки»	Нет	Нетипичен	Нет	Типичен
Уменьшение тени	Возможно, но редко	Нет	Нет	Возможно

Биохимические изменения в плевральных выпотах для дифференциальной диагностики

Показатель	Транссудат	Экссудат
Плотность	Менее 1,015	Более 1,018
Проба Ривальта	Отрицательная	Положительная
Белок	Менее 20,0 г/л	30,0 г/л и более
Белок в/с	Менее 0,5	Более 0,5
ЛДГ выпота	Менее 1,6 ммоль/лхч	Более 1,6 ммоль/лхч
ЛДГ в/с	Менее 0,6	Более 0,6
Холестерол в/с	Менее 0,3	Более 0,3
Холестераза в/с	Менее 0,6	Более 0,6

Примечание: В/с - соотношение показателей выпот/сыворотка.

Дифференциальная диагностика плевритов (продолжение)

Признаки	Сухой плеврит	Межреберная невралгия (межреберный нейромиозит)
Условия возникновения боли в грудной клетке	Боль связана с дыханием, кашлем	Боль связана с движениями, наклонами туловища, чрезмерными физическими нагрузками
Связь боли с наклоном туловища	Боль усиливается при наклоне туловища в здоровую сторону (за счет растяжения воспаленной плевры)	Боль усиливается при наклоне туловища в больную сторон
Пальпация межреберных промежутков	Вызывает умеренную боль в зоне выслушивания шума трения плевры	Вызывает острую интенсивную боль, особенно в местах наиболее близкого подхода межреберного нерва и его ветвей к поверхности грудной клетки: у позвоночника, на уровне средней подмышечной линии и у грудины
Шум трения плевры	Выслушивается в области, соответствующей отложению фибрина на плевральных листках	Отсутствует
Увеличение СОЭ	Бывает часто	Не характерно
Повышение температуры тела	Бывает часто	Не характерно

Дифференциальная диагностика плевритов (продолжение)

Признаки	Левосторонний парамедиастинальный сухой плеврит	Фибринозный перикардит
Локализация боли	Преимущественно по левому краю относительной тупости сердца	В прекардиальной области
Усиление боли при дыхании и кашле	Характерно	Может быть, но менее характерно
Локализация шума трения	Шум трения плевры или плевроперикардиальный шум более четко определяется по левому краю относительной тупости сердца	Шум трения перикарда выслушивается в абсолютной тупости сердца и никуда не проводится
Синхронность шума трения с деятельностью сердца	Шум трения плевры несинхронен с деятельностью сердца	Постоянная синхронная связь шума трения перикарда с деятельностью сердца

Дифференциальная диагностика плевритов (продолжение)

Признаки	Фибринозный парамедиастинальный плеврит	Инфаркт миокарда
Локализация боли	Преимущественно по левому краю относительной тупости сердца	За грудиной
Иррадиация боли	Как правило, не иррадиирует	В левую руку, лопатку, плечо
Характер боли	Острая боль, не нарастающая	Интенсивная боль, нарастающая от приступа к приступу
Холодный пот, падение артериального давления	Не характерны	Характерны
Ритм галопа, аритмии сердца	Не характерны	Характерны
Сроки появления шума трения	Появляется с самого начала заболевания	Появляется в первый день при трансмуральном инфаркте миокарда или через 2-4 недели при постинфарктном синдроме Дресслера
Длительность сохранения шума трения	В течение 5-7 дней, иногда дольше	Как правило, в течении первых суток
Повышение в крови аминотрансфераз, креатинфосфокиназы, ЛДГ	Не характерны	Характерны
Изменения ЭКГ	Характерных изменений нет	Изменения, характерные для инфаркта

Дифференциальная диагностика цирротического туберкулеза легких

Признаки	Цирротический туберкулез	Пневмония	Экссудативный плеврит
Анамнез	Возможный контакт с больными бактериовы- делителями, ТБ в прошлом	Контакт не установлен	Возможный контакт с больными бактериовы- делителями, ТБ в прошлом
Начало заболевания	Подострое, редко острое	Острое	Острое, подострое
Интоксикация	Умеренно выраженная, субфебрильная температура тела	Выраженная, фебрильная или высокая температура тела	Выраженная, фебрильная или высокая температура тела
Бронхолегочные проявления	Кашель со скудно отделяемой мокротой, одышка в покое	Сухой кашель, резко выраженная одышка	Сухой кашель, резко выраженная одышка, боли в грудной клетке
Данные физического обследования	Асимметрия грудной клетки (объемное уменьшение, сужение межреберий и западение над- и подключичной ямок на стороне цирротизированного легкого, смещение гортани, притупление перкуторного звука или тупость, жесткое или ослабленное дыхание, сухие хрипы над областью поражения.	Притупление или тупой перкуторный звук, ослабленное или жесткое бронхиальное дыхание, мелкопузырчатые хрипов или крепитации	Притупление или тупой перкуторный звук, ослабленное дыхание
Гемограмма, СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ может быть нормальная или не резко ускоренная	Выраженный лейкоцитоз, лимфопения, резко ускоренная СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ может быть нормальная или не резко ускоренная
Микроскопия мазка мокроты по ЦН	Выявляются КУБ	Отрицательная	Отрицательная
Рентгенологическое обследование	Неоднородное затенение, корень лѐгкого подтянут кверху, органы средостения смещены в сторону поражения.	В начальной стадии пневмонии (в первые дни) усиление легочного рисунка пораженных сегментов, прозрачность легочной ткани нормальная или слегка пониженная. В стадии уплотнения — интенсивное затемнение участков легкого. В стадии разрешения уменьшаются размеры и интенсивность воспалительной инфильтрации, постепенно она исчезает, структура легочной ткани восстанавливается, корень легкого длительное время может оставаться расширенным.	Интенсивное гомогенное затемнение с косой верхней границей, идущей книзу и внутрь, средостение смещается в здоровую сторону. Большие выпоты обусловливают затемнение большой части легочного поля (2/3-3/4 и даже почти всего легкого). При выпотах небольшого объема затемнение может занимать лишь реберно-диафрагмальный синус, при этом отмечается высокое расположение купола диафрагмы.

Приложение 11. Алгоритм действий при выявлении нежелательных явлений[28]

Нежелательное явление	Препарат, возможно вызвавший этот эффект[29]	Стратегия управления нежелательным явлением	Комментарии
Сыпь, аллергические реакции	Любой препарат	1. При тяжелых аллергических реакциях прекратить все лечение до устранения симптомов аллергии. 2. Устранить другие возможные причины кожных проявлений. 3. При незначительных кожных реакциях лечение можно продолжить, подключив: - Антигистаминные препараты. - **Мазь гидрокортизоновая** для местного применения на кожу. - **Преднизолон** в низкой дозе в течение нескольких недель. - При фото-токсичности: солнцезащитный крем. - Сухая кожа, часто при приеме клофазимина, может вызывать зуд (особенно у больных сахарным диабетом). - Рекомендуется использование увлажняющего крема. 4. После устранения аллергической реакции, начинать прием препаратов по одному. При появлении повторной серьезной побочной реакции прекратить прием вероятно «виновного» препарата.	Любые выявленные аллергические реакции должны быть отмечены в карте лечения. Препарат, который привел к анафилаксии или болезни Стивенса-Джонсона, вновь никогда не назначается.
Тошнота и рвота	**Eto, Pto, PAS, Bdq** H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm	1. Оценить осложнения, такие как дегидратация, нарушение электролитного баланса и гепатит. При обнаружении, начать регидратационную терапию, и устранить электролитные нарушения. 2. Провести поэтапные мероприятия по управлению симптомами тошноты и рвоты: **Этап 1: Отрегулировать лечение без снижения общей дозы:** - Выдать Eto/Pto на ночь, - Выдать Eto и/или PAS в два или три приема в сутки, - Перед приемом лекарств обеспечить легкий перекус (печенье, хлеб, рис, чай) - Выдать PAS через два часа после приема других противотуберкулезных препаратов. **Этап 2: Начать противорвотное лечение:**	1. Тошнота и рвота являются частым явлением в начале лечения и, как правило, не требуется дополнительной терапии. Однако, при стойких симптомах может потребоваться подключение лечения в начальном периоде. 2. Проводить мониторинг уровня креатинина и электролитов. По мере необходимости назначить ВВ вливание инфузионного раствора и возмещение электролитов. 3. Другой подход заключается в том, чтобы приостановить прием виновного препарата на два или три дня и затем добавить его снова, начиная с малой дозы, постепенно увеличивая ее. 4. **Ондансетрон** это серотонин 5-НТ3-рецептор антагонист и считается сильным противорвотным

[28] Адаптировано из Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2015

[29] Выделенный жирным шрифтом ПТП чаще является причиной побочных реакций

		- **Метоклопрамид** и/или **Ондастерон**. **Ондансетрон** может быть использован самостоятельно или с метоклопрамидом. **Этап 3: снижение дозы препарата** на одну весовую категорию, если это не навредит лечению. В редких случаях возникает необходимость приостановить препарат полностью.	средством. **Ондансетрон** увеличивает интервал QT; поэтому следует избегать его использования одновременно с бедаквилином или деламанидом. 5. Для пациентов с повышенной тревожностью по поводу тошноты и рвоты небольшая доза анти-стресс лекарства может помочь, за 30 минут до приема ПТП.
Гастрит и боли в животе	**PAS, Eto / Pto, Cfz,** FQs, H, E, Z	1. Боль в животе также может быть связана с серьезными побочными эффектами, такими как панкреатит, молочнокислый ацидоз или гепатит. Если какой-либо из них подтверждается с помощью лабораторных тестов, необходимо приостановить прием подозреваемого препарата. 2. Если симптомы связаны с гастритом (изжога или дискомфорт, кислый привкус во рту связанный с рефлюкс-эзофагитом) начать медикаментозную терапию с использованием Н2-блокаторов (**ранитидин**), или ингибиторы протонной помпы (**омепразол**). *Необходимо избегать использование антацидов, так как они снижают всасывание фторхинолонов.* 3. При сильных болях в животе остановить прием подозреваемого препарата на короткий промежуток времени (от одного до семи дней). 4. Снизить дозу подозреваемого ПТП, без ущерба для схемы лечения. 5. Прекратить прием подозреваемого агента, если это не навредит лечению.	1. Немедленно начать лечение гастрита и/или болей в животе с тем, чтобы сохранить приверженность больного к лечению туберкулеза. 2. При использовании антацидов, строго следовать схеме приема лекарств, чтобы не нарушать всасывания фторхинолонов (антациды принимать за два часа до или через три часа после противотуберкулезных препаратов). 3. Остановить прием всех нестероидных противовоспалительных препаратов, которые пациент может принимать. 4. Диагностировать и лечить Helicobacter Pylori инфекцию. 5. Сильные боли в животе могут быть связаны с приемом клофазимина. Если жалобы повторяются прием клофазимина должен быть приостановлен.

Диарея и метеоризм	**PAS,** Eto / Pto	1. Поощрять пациентов некоторому терпению в связи с жидким стулом и метеоризмом на начальном этапе лечения. 2. Поощрять потребление жидкости. 3. При неосложненной диарее (без примеси крови в стуле и отсутствии лихорадки) назначить **Лоперамид**. 4. Проверить состав электролитов сыворотки (особенно калия) и степень обезвоживания при тяжелой диарее. 5. Лихорадка и жидкий стул и /или наличие крови в стуле указывают на то, что диарея может быть признаком другого заболевания, чем просто побочным эффектом противотуберкулезных препаратов.	1. Необходимо рассмотреть другие причины диареи: • Псевдомембранозный колит, связанный с лечением антибиотиками широкого спектра действия (например, фторхинолоны) - серьезное и, даже, угрожающее жизни состояние. Лихорадка, понос с кровью, интенсивные боли в животе и повышенный уровень белых клеток крови – это предупреждающие знаки возможного псевдомембранозного колита. • Паразиты и другие патогенные организмы, передающиеся через воду, должны быть также исключены. • Возможна непереносимость лактозы, особенно если употребляемые (например, в больнице) продукты не являются частью обычной диеты. 2. **Лоперамид** может применяться у детей старше двух лет.
Гепатит	**Z, H, R, Pto / Eto,** PAS	1. Если ферменты более чем в пять раз выше верхней границы нормы, нужно остановить прием всех гепатотоксичных препаратов и продолжить лечение, как минимум тремя ПТП, не являющимися гепатотоксичными (например, инъекционный препарат, циклосерин и препарат фторхинолонового ряда). Если гепатит прогрессирует или не разрешается на фоне приема трех ПТП, тогда необходимо остановить лечение ПТП до исчезновения симптомов гепатита. 2. Исключить другие потенциальные причины гепатита (вирусная инфекция и алкогольная интоксикация являются двумя самыми распространенными причинами гепатита). 3. Рассмотреть вопрос о полной отмене приема наиболее «виновного» препарата. Постепенное назначение остальных препаратов по одному, начиная с ПТП с наименьшим гепатотоксическим эффектом. Мониторинг функции печени: тестирование печеночных ферментов каждые три дня.	1.Определить наиболее вероятный «виновный» препарат, прием которого следует избегать в будущих схемах. 2. Провести серологический тест, чтобы исключить вирусную или другую этиологию гепатита, особенно гепатит A, B и C. 3. Определить возможное употребление алкоголя и решить вопрос лечения алкоголизма совместно с наркологами. 4. Как правило, лекарственный гепатит устраняется самостоятельно после отмены подозреваемого препарата. 5. **Адеметионин** может применяться у взрослых старше 18 лет:
Гипотериоидоз	**Eto/Pto, PAS**	1. Назначить **Левотироксин**. 2. Контролировать ТТГ каждые два месяца и увеличивать дозу на 12,5–25 мкг, пока не нормализуется ТТГ. 3. Более медленно регулировать дозу у пожилых людей и у пациентов с сердечной патологией.	1. Симптомы гипотиреоза включают: усталость, сонливость, непереносимость холода, сухость кожи, жесткость волос, запоры, временами депрессии и неспособность сосредоточиться. 2. Не начинать лечение тироксином в случае, если ТТГ выше предела нормы в 1.5–2,0 раза.

			3. Состояние является полностью обратимым после прекращения ПАСК и/или этионамида/протионамида. 4. Сочетание этионамида/протионамида с ПАСК чаще вызывает гипотиреоз, чем когда каждый препарат используется по-отдельности.
Артралгия	**Z, Bdq, FQ**	1. Назначить терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (**Индометацин** или **Ибупрофен**). 2. Снизить дозу подозреваемого препарата (чаще всего пиразинамид) если это можно сделать без ущерба для режима лечения. 3. Отменить подозреваемый ПТП, без ущерба для схемы лечения.	1. Симптомы артралгии, как правило, со временем снижаются, даже без вмешательства. 2. Уровень мочевой кислоты может быть повышен у пациентов, принимающих пиразинамид. 3. Если присутствуют локально острый отек, покраснение и теплота, необходимо диагностировать подагру, инфекции, аутоиммунные заболевания и др.
Нарушение электролитного баланса	**Cm, Km, Am, S**	1. Проверить уровень калия. 2. При низком уровне калия нужно проверить уровень магния и кальция (если не удалось проверить наличие магния, рассмотреть эмпирические лечение с включением магния во всех случаях гипокалиемии). 3. Назначить **Калий оратат**. 4. По мере необходимости провести терапию восполнения электролитами.	1. В случае тяжелой гипокалиемии рассмотреть вопрос госпитализации. 2. **Амилорид**, 5-10 мг в день, или **Спиронолактон**, 25 мг в день, может уменьшить истощение калий и магния. 3. Пероральный прием калия может привести к тошноте и рвоте. Пероральный прием магния может вызвать диарею.
Нефротоксич-ность (почечная интоксикация)	**S, Km, Am, Cm**	1. Прекратить прием подозреваемого препарата. 2. Рассмотреть возможность использования в схеме лечения капреомицина вместо аминогликозидов. 3. Рассмотреть другие провоцирующие факторы (нестероидные противовоспалительные препараты, сахарный диабет, обезвоживание, застойная сердечная недостаточность, обструкция мочевых путей, и др.) 4. Исследовать уровень креатинина (и электролитов) каждые две недели. 5. Рассмотреть назначение инъекций в два-три приема в неделю, если препарат имеет важное значение для режима лечения (при тщательном мониторинге креатинина). Если креатинин продолжает расти, приостановить назначение инъекционного препарата.	1. Сахарный диабет или болезни почек в анамнезе не противопоказаны для лечения перечисленными ПТП, хотя пациенты с сопутствующими заболеваниями могут быть подвержены повышенному риску развития почечной недостаточности. 2. Почечная недостаточность может быть постоянным признаком.
Вестибулярная токсичность	**S, Km, Am, Cm,** **Cs, FQs, H Eto, Lzd**	1. При появлении ранние симптомы вестибулярной токсичности, нужно изменить частоту введения инъекций препарата в два раза / три раза в неделю. Кроме того, рассмотреть вопрос об использовании капреомицина вместо аминогликозидов в схеме лечения.	1. Спрашивать пациента о звоне в ушах и шаткости походки каждую неделю. 2. Шум в ушах и прерывистый звон являются ранними симптомами вестибулярной токсичности.

		2. Если шум в ушах и шаткость усиливаются на фоне измененной схемы необходимо приостановить инъекционный препарат. Если симптомы сохраняются, следует отменить назначение инъекционного препарата.	3. Степень неравновесия может быть вызвано препаратами: Cs, FQS, Eto / BOM, изониазид или линезолид.
Периферическая нейропатия	**Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, H,** FQ, Pto/Eto, E	1. Восполнение дефицита витаминов или изменение рациона питания. Увеличение дозы **Пиридоксина** до максимальной суточной дозы (200 мг в день). 2. Рассмотреть, возможно ли уменьшить дозу циклосерина без ущерба для режима. Если изониазид используется (особенно в высоких дозах), его необходимо приостановить. По возможности аминогликозид заменить на капреомицин. 3. Провести медикаментозную терапию: • Нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол. • Терапия с трициклическими антидепрессантами, такими как **Амитриптилин**. • **Карбамазепин**, противосудорожное. 4. Редко, лечение может быть прекращено, но только если альтернативный препарат доступен и режим не нарушен.	1. Пациенты с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом, ВИЧ, зависимость от алкоголя) более подвержены развитию периферической нейропатии, но эти факторы не являются противопоказаниями к применению ПТП, перечисленных здесь. 2. Нейропатия может быть необратимой, но пациенты могут испытывать улучшение при приостановлении ПТП. Нейропатия чаще всего связана с линезолидом.
Головные боли	**Cs, Bdq**	1. Исключить более серьезные причины головной боли, в том числе менингит и другие инфекции центральной нервной системы. 2. Начать анальгетики, такие как **Ибупрофен** или **Парацетамол**. 3. Поощрять хорошее увлажнение воздуха в помещении. 4. При непрекращающихся головных болях рассмотреть низкие трициклические дозы антидепрессантов.	1. Головные боли часто возникают во время начала терапии МЛУ-ТБ. Они могут проявляться в форме мигрени или общей головной боли. 2. Чтобы свести к минимуму головные боли в начале терапии, циклосерин может быть запущен в более низких дозах 250-500 мг и постепенно в течение 1-2 недель для достижения полной дозы. 3. Головные боли, связанные с циклосерином и бедаквилином, как правило, ограничены. 4. **Пиридоксин** (витамин B6) следует назначать всем пациентам, получающим циклосерин, с целью предотвращения нейротоксичности.
Депрессия	**Психологические, социально-экономические факторы, Хронические болезни, Cs,** FQ, H, Eto/Pto	1. Оценить основные эмоциональные и социально-экономические проблемы. 2. Оценить, не употребляет ли пациент психоактивные препараты. 3. Инициировать индивидуальное консультирование (или групповое консультирование, при отрицательном результате мокроты и культуры).	1. Социально-экономические условия и хронические заболевания не следует недооценивать в качестве факторов депрессии. 2. Депрессивные симптомы могут колебаться в течение терапии и могут улучшаться в зависимости от того, как успешно идет лечение.

		4. Назначить антидепрессанты (**Амитриптилин, Флуоксетин**). 5. Снизить дозу подозреваемого ПТП без ущерба для режима лечения. (Снизить дозы циклосерина и этионамида до 500 мг ежедневно, и следить уменьшается ли депрессия в общей стратегии). 6. Прекратить подозреваемый агент, если это может быть сделано без ущерба для режима.	3.Если в начале лечения проявляется значительная депрессия, следует избегать назначения режима лечения с циклосерином, если это возможно.
Суицидальные мысли	**Cs,** H, Eto/Pto	1. Госпитализировать пациента и держать под наблюдением 24-часа. 2. Прекратить прием циклосерина 3. Назначить консультацию психиатра. 4. Инициировать назначение антидепрессантов. 5. Снизить суточную дозу Eto/Pto до 500 мг ежедневно до стабилизации состояния пациента.	1. Необходимо круглосуточное стационарное наблюдение. 2. Если улучшения не происходит после отмены циклосерина, отменить изониазид и/или Pto/ Eto.
Психозы	**Cs, H, FQ**	1. Остановить прием подозреваемого препарата в течение короткого периода времени (1-4 недель), а симптомы психоза держать под контролем. 2. Наиболее вероятным препаратом является циклосерин, затем изониазид в высокой дозе. 3. Если симптомы (от умеренных до тяжелых) сохраняются, инициировать антипсихотическую терапию (**Галоперидол**). 4. Госпитализировать в психиатрическое отделение в случае, если пациент начинает представлять опасность по отношению к себе / или других лиц. 5. Повышение дозы **Пиридоксина** до максимальной суточной дозы (200 мг в день). 6. Снизить дозу подозреваемого препарата (наиболее часто циклосерин до 500 мг в день), если это можно сделать без ущерба режиму лечения. 7. Прекратить прием подозреваемого препарата, если это можно сделать без ущерба для режима лечения. 8. После прекращения всех симптомов возобновить прием циклосерина, в более низкой дозе (на одну весовую категорию ниже).	1. В некоторых случаях может потребоваться продолжение антипсихотического лечения до завершения курса МЛУ-ТБ терапии. 2. Предыдущая история психического заболевания не является противопоказанием к назначению циклосерина, но его прием может увеличить вероятность развития психотических симптомов на фоне лечения. 3. Некоторые пациенты могут продолжить лечение по схеме с включением циклосерина на фоне антипсихотического препарата, но это возможно только при консультации психиатра, так как эти пациенты должны будут находиться под особым наблюдением. Подобный подход допустим только в случаях, когда нет других альтернатив в лечении ПТП. 4. Психотические симптомы обычно являются обратимыми после завершения лечения МЛУ-ТБ. 5. При появлении психоза необходимо проверять уровень сывороточного креатинина. Снижение функции почек может отмечаться при высоком содержании циклосерина в крови, что может быть причиной психоза.
Судорожные припадки	**Cs, H, FQ**	1. Приостановить прием циклосерина, фторхинолона и изониазида в ожидании разрешения судорог.	1. Противосудорожное лечение должно продолжаться до конца МЛУ-ТБ лечения или до прекращения приема подозреваемого ПТП.

		2. Назначить противосудорожную терапию (**карбамазепин, фенитоин или вальпроевую кислоту**). 3. Увеличить дозу **Пиридоксина** до максимальной суточной дозы (200 мг в день). 4. Проверить электролиты сыворотки крови, включая калий, натрий, бикарбонат, кальций и магний. 5. При нормализации состояния пациента, необходимо подключать ПТП по-одному. Циклосерин возобновлять не следует, если это не навредит режиму лечения. Если прием циклосерина возобновлен, дозу препарата следует снизить на одну весовую категорию.	2. История предыдущих припадков в анамнезе не является противопоказанием к применению перечисленных ПТП, если состояние пациента хорошо контролируется и/или пациент получает противосудорожную терапию. 3. Пациенты с историей предшествующих судорог могут иметь повышенный риск развития судорог при МЛУ-ТБ терапии. 5. Контролировать креатинин у пациентов с повторными припадками. Снижение функции почек может быть в результате высокого уровня циклосерина в крови, что также может быть причиной судорог. Возможно, регулировка дозы циклосерина при достижении низкого уровня креатинина - может быть все, что необходимо для контролирования судорожных припадков.
Неврит зрительного нерва	**E,** Eto/Pto, Lzd, Cfz, Rfb, H, S	1. Остановить прием этамбутола. Не возобновлять прием. 2. Направить больного к офтальмологу.	1. Наиболее часто побочные реакции со стороны зрительного нерва связаны с приемом этамбутола и, обычно, эти симптомы преходящи с прекращением приема препарата. 2. Улучшить контроль уровень глюкозы в крови у больных диабетом.
Металличес-кий привкус во рту	**Eto/Pto,** Clr, FQs	1. Поощрять пациента терпеливому отношению к данному состоянию. 2. Леденцы или жевательная резинка могут облегчить ситуацию.	1. Нормальный вкус возвращается, после прекращения лечения.
Гинекомастия	**Eto/Pto**	1. Увеличение грудных желез могут быть неприятным побочным эффектом. 2. Поощрять пациентов терпеливому отношению к данному побочному эффекту, который чаще всего вызывается Eto/ Pto.	1. Этот побочный эффект проходит после завершения лечения.
Алопеция	**H, Eto/Pto**	1. Выпадение или значительное истончение волос может произойти на фоне лечения H, Eto/Pto. Это явление не прогрессирует в течение лечения. 2. Поощрять пациентов терпеливому отношению к данному состоянию.	1. Разрешение происходит без значительных косметических изменений.
Поверхностные грибковые инфекции и молочница	**FQ и др. антибактериальные препараты**	1. Натуральные пробиотики или краткий курс пероральных противогрибковых препаратов является эффективным. 2. Исключить другие состояния (например, ВИЧ).	1. Следствием антибактериального лечения может быть грибковое поражение кожи, слизистых и др. органов.

Удлинение QT	**Bdq, Dlm, FQ, Cfz**	1. Любой пациент, у которого выявлено значение QT не более 500 мс, должен находиться под тщательным наблюдением врача. 2. Повторить ЭКГ и подтвердить удлинение интервала QT. 3. Необходимо отменить бедаквилин и деламанид при критическом уровне данного показателя. 4. Исследовать уровень калия, кальция и магния. Уровень электролитов должен поддерживаться в пределах нормальных значений у каждого пациенты с повышенным интервалом QT. 5. Необходимо поддерживать уровень калия более 4 мг-экв/л и магния более 1,8 мг/дл. 6. Избегать назначения других препаратов, увеличивающих интервал QT. 7. Мониторинг почечной и печеночной функции; регулирование дозировки фторхинолонов, присутствующих в схеме лечения.	1. Интервал QT измеряется от конца комплекса QRS до начала зубца T на стандартной ЭКГ. Отрезок QT соотносится с ЧСС, называется QTC. Нормальный QTC составляет <440мс. 2. Значения QTC не выше 440ms называются пролонгированным. У больных с QTC не более 500 мс имеется высокий риск развития сердечных аритмий. 4. Мониторирование ЭКГ до начала и во время терапии ЛУ-ТБ необходимо при одновременном применении бедаквилина, деламанида, моксифлоксацина и клофазимина, совмещенных в одной схеме.
Гематологические нарушения	**Lzd**	1. Остановить прием линезолида в случае, если происходит миелосупрессия (подавление белый кровяных клеток, красных кровяных клеток или тромбоцитов). 2. Рассмотреть лечение с более низкой дозой линезолида (300 мг вместо 600 мг), если линезолид имеет важное значение в лечении. 3. Рассмотреть переливания крови при тяжелой анемии.	1. Гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, гипо- и апластическая анемия анемия, аномалии свертывающей системы, и эозинофилия) редко встречаются при использовании других противотуберкулезных препаратов.

Приложение №12. Вспомогательные препараты, часто используемые для лечения нежелательных явлений[30]

Класс препарата	Лекарственное средство, дозировка	Комментарии
При побочных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта		
Противорвотные средства	Метоклопрамид 10 мг перорально (или в/м или в/в) три или четыре раза в сутки по необходимости, обычно за 30 минут до приема еды или лекарств. Дименгидринат 50-100 мг перорально /ВМ /ВВ каждые четыре-шесть часов. Прохлорперазин 5-10 мг перорально/ ВМ/ ректально три или четыре раза в сутки. Прометазин 12,5-25 мг перорально /ВМ/ректально каждые четыре-шесть часов. Ондансетрон 4-8 мг перорально за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов, повторять прием каждые 8 часов.	Многие из этих препаратов имеют побочные эффекты, которые включают экстрапирамидальные реакции, сонливость, седативный эффект и т.д. Прекратить применение в случае развития поздней дискинезии.
Лекарственные средства для предупреждения рвоты	Лоразепам 0,5-2 мг перорально за 30-60 минут до приема ПТП Диазепам 2-10 мг перорально за 30-60 минут до приема ПТП	Из-за более короткого периода полувыведения лоразепама, его применение оказывается предпочтительным по сравнению с диазепамом. Предупреждение: возможно привыкание.
Антациды	Кальция бикарбонат ($CaHCO3$), магнезии сульфат ($MgSO4$), гидроксид алюминия; наиболее распространенной лекарственной формой является комбинация магния и гидроксида алюминия 1-30 мл перорально три раза в сутки при необходимости.	Эти препараты следует принимать за три часа до или через два часа после приема ПТП. Антациды, содержащие магний, могут вызывать диарею, а антациды, содержащие алюминий, могут быть причиной запора.
Н2 - блокаторы	Ранитидин 300 мг перорально на ночь	Альтернативой являются циметидин, фамотидин и низатидин.
Ингибиторы протонного насоса	Омепразол 20 мг перорально на ночь	Альтернативой являются эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол.
Противодиарейные средства	Лоперамид, изначально 4 мг, затем 2 мг перорально после каждого жидкого стула, максимально 16 мг в сутки.	У больных, получающих ПАСК, часто бывает диарея. Не применять при диарее, ассоциированной с высокой температурой или кровью в стуле.
Регидратационные средства	Регидратационное пакетированное средство для перорального применения при необходимости	Предпочтительным может быть внутривенное восполнение потери жидкости, если тошнота или рвота ассоциированы с обезвоживанием.
Противогрибковые средства	Флуконазол 200 мг однократная доза или 100 мг в сутки в течение 14 дней. Клотримазол 1 пастилка (10 мг) 5 раз в сутки в течение 14 дней.	У ВИЧ- отрицательных больных тоже может быть кандидоз полости рта. Значительное взаимодействие с рифампицином, гипогликемическими препаратами и др
При побочных явлениях: психических расстройствах		

[30] Адаптировано из Руководства по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, ВОЗ, 2007; Второго издания Руководства по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью «Партнеры во имя Здоровья» и Программа по Инфекционным Заболеваниям и Социальным Сдвигам (Гарвардский Медицинский Колледж), 2013 год

Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин: начинать с 25-100 мг перорально на ночь, постепенно увеличивая дозу до 50-300 мг/день.	Избегать применения у больных с риском аритмии.
Селективные ингибиторы обратного захвата сеотонина	Флуоксетин: начинать с 20 мг перорально раз в сутки. Обычная эффективная доза составляет 20-40 мг в день, максимальная доза 80 мг в день. Сертралин: начинать с 25-50 мг перорально раз в сутки, обычная эффективная доза составляет 50-200 мг в день, максимальная доза 200 мг/день.	Другие альтернативы включают применение циталопрама, флувоксамина, пароксетина.
Бензодиазепины	Лоразепам 05-2 мг перорально каждые 4-6 часов по необходимости. Диазепам 2-10 мг перорально 2-3 раза в день по необходимости. Клоназепам: начинать с 0,25-0,5 мг перорально 3 раза в день, максимально 20 мг/день (часто эффективными оказываются гораздо более низкие дозы).	Многие бензодиазепины имеют длинный период полувыведения, и применять их следует с осторожностью. Предупреждение: возможно привыкание.
Антипсихотические средства	Галоперидол: начинать с 0,5 до 5,0 мг перорально два или три раза в день. Обычная эффективная доза составляет 2-10 мг/ день для лечения психоза на фоне приема циклосерина. Рисперидон: начинать с 0,5 до 5,0 мг перорально два или три раза в день. Обычная эффективная доза составляет 2-10 мг/ день для лечения психоза на фоне приема циклосерина.	Рисперидон имеет меньше побочных эффектов. Для лечения экстрапирамидных побочных эффектов можно использовать бензтропин 1-4 мг перорально 1-2 раза в сутки или бипериден 2 мг 1-2 раза в сутки.
При неврологических побочных явлениях		
Бензодиазепины	Диазепам: Активные судороги: 0,2-0,4 мг/кг до 5,0-30,0 мг ВВ.	Диазепам можно также применять для сдерживания активных судорог.
Противосудорожные средства	Фенитоин: нагрузка 10-20 мг/кг (в среднем 1000 мг для взрослого) ВВ, капать не быстрее, чем 50 мг/мин. Пероральная нагрузка: изначально 400 мг, затем 300 мг через 2 часа и 4 часа. Поддерживающая доза 5 мг/кг или 100 мг перорально 3 раза в сутки. Карбамазепин: 200 мг 4 раза или 400 мг 2 раза в сутки перорально. Выльпроевая кислота: начинать с 15 мг/кг перорально 1 раз в день или разделить на 2 раза, максимум 60 мг/кг. Фенобарбитал: нагрузка 15-20 мг/кг, до 300-800 мг ВВ при скорости введения 25-50 мг/мин. Поддерживающая доза 60 мг перорально 2 или 3 раза в сутки.	-
Витамины	Пиридоксин: применять не менее 50 мг на каждые 250 мг циклосерина.	Пиридоксин важен для профилактики периферической нейропатии и других проявлений нейротоксичности у больных, получающих циклосерин. У больных, побочные эффекты терапии которых с трудом поддаются лечению, рассмотрите необходимость использования высоких доз – 300 мг в сутки.
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин: начинать лечение с 25-100 мг перорально на ночь, постепенно увеличивая дозу до обычной эффективной: 50-300 мг/день.	Для симптоматического лечения периферической нейропатии эффективным является низкодозный амитриптилин. Избегать применения у больных с риском аритмии.

Опиоидные анальгетики	Кодеин может часто применяться в комбинации с ацетаминофеном при тяжелых стойких головных болях: 15-60 мг каждые 4-6 часов.	Анальгетики могут помочь в случае головной боли или периферической нейропатии. Альтернативы включают другие подобные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) парацетамол или аспирин.
При кожных побочных явлениях		
Кортикостероидные кремы и мази	Гидрокортизон (от 1% до 2%): наносить на пораженные участки кожи 2-4 раза в сутки.	-
Противозудные лосьоны	Лосьоны каламин, каладрил: наносить на пораженные участки кожи 2-4 раза в сутки.	-
Антигистаминные средства	Цетиризин 10 мг. Взрослым и детям старше 12 лет - 10 мг/сут в 1-2 приема. Детям в возрасте 2-6 лет - 5 мг/сут в 1-2 приема.	-
Средства для лечения артралгии, неподагрического артрита		
Анальгетики	Ибупрофен 200-800 мг перорально 3-4 раза в сутки по необходимости. Ацетоминофен 325-650 мг перорально каждые 4-6 часов по необходимости.	Также можно использовать подобный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) или аспирин.
Препараты для лечения гипотериоза		
Замещающий гормон щитовидной железы	Левотироксин: начинать лечение с 50-100 мкг в сутки (у больных пожилого возраста или у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями начинать лечение с 25-50 мкг) и увеличивать дозу на 12,5-35 мкг каждые 3-8 недель.	Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мкг/день.
Средства для поддержания уровня и жидкости и электролитов		
Петлевые диуретики	Фуросемид 20-80 мг ВВ/ ВМ/ перорально каждые 6-24 часов.	Дополнительная ототоксичность при применении вместе с аминогликозидом.
Калийсберегающие диуретики	Амилорид 5 мг перорально 1 раз в день, максимальная доза – 20 мг/ день.	Используется в случае бесконтрольной потери калия.
Препараты калия	Калия оротат таблетки 500 мг, внутрь	. Дозу и схему применения, длительность терапии определяют индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и возраста пациента.
Средства для лечения бронхоспазма		
Ингаляционные бета-агонисты	Ингаляционный альбутерол, спрей 90 мкг, по 2 впрыскивания каждые 4-6 часов.	В случаях острого приступа бронхоспазма используйте 400-500 мкг (4-5 впрыскиваний).
Небулайзеры с бета-агонистами	Раствор альбутерола для небулайзеров 2,5 мг (0,5 мл 0,5% раствора) каждые 6 часов.	-
Ингаляционные кортикостероиды	Беклометазон, будесонид или флутиказон ингаляционный препарат ГФА. Дозировка зависит от торговой марки.	-
Пероральные кортикостероиды	Преднизолон 1-2 мг/кг в день; постепенно снижать дозу до минимальной 2,5 мг.	-
Препараты для лечения системных реакций гиперчувствительности		

Антигистаминные средства	Цетиризин 10 мг. Взрослым и детям старше 12 лет - 10 мг/сут в 1-2 приема. Детям в возрасте 2-6 лет - 5 мг/сут в 1-2 приема. Пациентам с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности дозу следует уменьшить в 2 раза.	-
Пероральные кортикостероиды	Преднизолон 1-2 мг/кг в день; постепенно снижать дозу до минимальной 2,5 мг.	-
Инъекционные кортикостероиды	Дексаметазон: дозы варьируются, 4 мг каждые 6-12 часов.	Другими альтернативными являются преднизолон, метилпреднизолон и др.
Другие препараты	Эпинефрин 0,1-0,5 мг подкожно (раствор 1:1000)	Можно повторить через 20 минут.
Препараты для лечения повышения ферментов печени		
Гепатопротекторы	Адеметионин таблетки. При приеме внутрь суточная доза составляет 800-1600 мг, при в/в или в/м введении суточная доза составляет 400-800 мг.	-
Иммуностимуляторы		
Иммуностимуляторы	Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия (Глутоксим) Препарат вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно. Назначают ежедневно по 5 - 40 мг (на 1 курс – 50 - 300 мг) в зависимости от характера заболевания.	В составе комплексной терапии туберкулеза Глутоксим 60 мг вводят 1 раз в сутки первые 10 дней ежедневно внутримышечно, последующие 20 дней Глутоксим 60 мг вводят внутримышечно через день, одна инъекция в сутки. Повторный курс лечения через 1 месяц.
Препараты для лечения железодефицитной анемии		
Антианемические препараты	Препараты с железа (III) гидроксид полимальтозат. Препарат принимают внутрь вовремя или сразу после еды. Таблетки жевательные 100 мг можно разжевывать или глотать целиком. Лечение железодефицитной анемии у детей старше 12 лет и взрослых - назначают от 100 до 300 мг железа (1-3 таб.)/сут в течение 3-5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина. После этого лечение следует продолжить в течение нескольких недель в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа.	Доза препарата и продолжительность лечения зависит от степени дефицита железа. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз.

Приложение №13. Диагностика приверженности больных к лечению с помощью шкалы - MMAS-8

Заполняется пациентом

№	Вопросы	ДА	НЕТ
1	Вы иногда забываете принимать лекарства?	0	1
2	Иногда люди пропускают прием лекарств по причинам, не связанным с забыванием. Если подумать, были ли за последние 2 недели дни, когда вы не принимали лекарства?	0	1
3	Вы когда-нибудь сокращали или прекращали прием лекарства, не сказав своему врачу, потому что вам стало хуже о тприема лекарств?	0	1
4	Когда вы путешествуете или уезжаете из дома, вы иногда забываете взять с собой лекарства?	0	1
5	Приняли Вы вчера все лекарства?	1	0
6	Когда вы чувствуете себя хорошо, что заболевание под контролем, перестаете ли вы иногда принимать лекарство?	0	1
7	Ежедневный прием лекарств для некоторых - настоящее неудобство. Вы когда-нибудь беспокоились о том, чтобы придерживаться своего плана лечения?	0	1
8	Вам сложно не забыть принять все лекарства?	0	1
	Суммируется:		

По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ «да»).

Общий балл	Приверженность
0-5	Низкая
6-7	Средняя
8	Высокая