


«Согласовано»

Президент Российского общества фтизиатров,
главный внештатный специалист-фтизиатр
Министерства здравоохранения Российской
Федерации,
профессор, д. м. н.


И. А. Васильева

28 мая 2015 г.

**Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулеза органов дыхания с множественной
и широкой лекарственной устойчивостью
возбудителя**

Издание третье

Утверждены на X съезде «Российского общества фтизиатров» 28.05.2015 г.
и Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Минздрава России 13.11.2015 г.

A15. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

A16. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ИЛИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д. м. н.
Багдасарян Татев Рафиковна, к. м. н.
Баласаниянц Гоар Сисаковна, профессор, д. м. н.
Богородская Елена Михайловна, профессор, д. м. н.
Борисов Сергей Евгеньевич, профессор, д. м. н.
Валиев Рамиль Шамилович, профессор, д. м. н.
Казенный Борис Яковлевич, к. м. н.
Казиминова Наталья Евгеньевна, профессор, д. м. н.
Краснов Владимир Александрович, профессор, д. м. н.
Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д. м. н.
Малиев Батарбек Мусаевич, д. м. н.
Марьяндышев Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д. м. н.
Морозова Татьяна Ивановна, профессор, д. м. н.
Самойлова Анастасия Геннадьевна, к. м. н.
Севастьянова Элина Викторовна, д. б. н.
Скорняков Сергей Николаевич, профессор, д. м. н.
Смердин Сергей Викторович, д. м. н.
Стаханов Владимир Анатольевич, профессор, д. м. н.
Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д. б. н.
Эргешов Атаджан Эргешович, профессор, д. м. н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. МЕТОДОЛОГИЯ	5
2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ	8
3. ДИАГНОСТИКА МЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ	10
3.1. Методы лабораторной диагностики МЛУ-ТБ	10
3.2. Алгоритм диагностики МЛУ-ТБ	11
4. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЛУ/ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ	14
4.1. Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ	13
4.2. Режимы химиотерапии	20
4.3. Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя	29
4.4. Мониторинг эффективности химиотерапии	30
4.5. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения	31
4.6. Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов	39
4.7. Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в особых ситуациях	44
4.8. Группы препаратов, рекомендованных для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза	47
4.9. Коллапсотерапия	48
4.10. Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ-ТБ	50
4.11. Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ	50
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.	52
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.	54
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.	57
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	63

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

Уровни доказательств	Описание
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как I++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов,

Сила	Описание
	или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs): рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Основные рекомендации:

сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – Good Practice Points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) – это устойчивость возбудителя к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Пример МЛУ МБТ: ЛУ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу.

Пред-широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (пред-ШЛУ МБТ) – это вид устойчивости, при которой определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Пример пред-ШЛУ МБТ: ЛУ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, офлоксацину.

Широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ШЛУ МБТ) – это вид устойчивости, при которой определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Пример ШЛУ МБТ: ЛУ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, офлоксацину, канамицину.

По своей природе лекарственная резистентность МБТ обусловлена хромосомными мутациями, она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. МЛУ, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие ПТП на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов.

С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ-ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, а также использование некачественных ПТП. Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутант, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента, болеющего туберкулезом. Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены

того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

ШЛУ-ТБ и пред-ШЛУ-ТБ с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолону – наиболее сложные для лечения виды резистентности МБТ. Факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, распространенный двухсторонний процесс в легких, более трех курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение ПТП резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии.

В связи с недостаточной эффективностью химиотерапии туберкулеза и нарастающей лекарственной устойчивостью возбудителя проводится научный поиск средств, potenziрующих действие противотуберкулезных препаратов и называемых адьювантами химиотерапии. Адьювант – (лат. *adjuvans, adjuvantis* – помогающий, способствующий) вещество, усиливающее или пролонгирующее действие лекарственных средств.

3. ДИАГНОСТИКА МЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

МЛУ-ТБ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. Однако по данным анамнеза можно предположить наличие МЛУ МБТ у больного туберкулезом, для этого необходимо определить отношение больного к группам риска МЛУ-ТБ.

Группы риска МЛУ-ТБ:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ;
- больные туберкулезом, ранее получавшие 2 неэффективных курса химиотерапии туберкулеза и более;
- больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии.

МЛУ-ТБ должен быть подтвержден лабораторными методами диагностики. Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований.

Клинические случаи МЛУ-ТБ можно диагностировать на врачебной комиссии при отсутствии бактериовыделения у больного и при наличии тесного семейного контакта.

3.1. Методы лабораторной диагностики МЛУ-ТБ

Диагностика ЛУ МБТ традиционными микробиологическими методами требует длительного времени (результаты метода абсолютных концентраций получают в среднем через 8-12 недель после сдачи диагностического материала на анализ), что неблагоприятно сказывается на эффективности химиотерапии в связи с неправильно выбранным режимом и нарастанием спектра резистентности МБТ.

В настоящее время разработаны высокотехнологичные методы ускоренного определения чувствительности микобактерий к ПТП. Введение автоматизированных систем на жидких питательных средах сократило время на диагностику первичной ЛУ до 2-3 недель. Использование молекулярно-генетических методов (МГМ) сократило время ожидания результата до нескольких часов.

Методы определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя:

1. Фенотипические методы	Культивирование МБТ в присутствии ПТП	1. Метод пропорций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов. 2. Метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена. 3. Нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием реактива Грисса.
2. Генотипические методы	Выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам	1. ПЦР в режиме реального времени (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам). 2. ДНК-стриповая технология (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/полипептиду). 3. Биочиповая технология (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам). 4. Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF – определение ЛУ к рифампицину.

Основным достоинством всех МГМ является быстрое и достоверное выявление больных МЛУ-туберкулезом, так как все тест-системы позволяют выявить ЛУ к рифампицину, который является надежным маркером МЛУ.

Использование МГМ не исключает необходимость применения традиционных культуральных методов определения ЛЧ возбудителя.

3.2. Алгоритм диагностики МЛУ-ТБ

Перед началом лечения больному назначается двукратное микробиологическое исследование, включающее микроскопию мазка и посев диагностического материала (мокроты, индуцированной мокроты, БАС и др.) на жидкие и плотные питательные среды. Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала.

Для ускорения результатов диагностики, наряду с традиционными методами исследования, необходимо параллельно использовать МГМ. При проведении микроскопического и культурального исследований осадок одной из порций материала параллельно направляют на ПЦР (предпочтительно использовать метод ПЦР в режиме реального времени) для обнаружения ДНК МБТ. Если первый результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным, рекомендуется повторить исследование из осадка второго образца материала.

В случае получения положительного результата на ДНК МБТ выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к ПТП первого и второго рядов одним из МГМ.

В случае недостаточного содержания ДНК МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности прямого определения устойчивости МБТ МГМ рекомендуется повторить определение ЛЧ при выделении культуры.

Для быстрой диагностики МЛУ-туберкулеза рекомендуется использовать тест, выполняемый непосредственно из нативной мокроты и позволяющий определить устойчивость МБТ как минимум к рифампицину (картриджная технология GeneXpert MTB/RIF).

С	Перед началом лечения рекомендуется провести МГМ диагностики ЛУ МБТ к изониазиду и рифампицину. Определение устойчивости как минимум к рифампицину является обязательным
С	Посев диагностического материала на жидкие среды настоятельно рекомендуется
С	Перед началом лечения назначить культуральное исследование (посев) мокроты или другого диагностического материала с последующим определением ЛЧ МБТ на жидких и плотных питательных средах

На жидких питательных средах проводится определение ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пипразинамид), к ПТП второго ряда (амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и линезолиду.

На плотных питательных средах проводится определение ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и к ПТП второго ряда (канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин).

При этом ЛЧ возбудителя к амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду достоверно можно определить только на жидких средах.

С

Определение ЛЧ МБТ к изониазиду, рифампицину, амикацину или канамицину, капреомицину, левофлоксацину настоятельно рекомендуется

В случаях повторного назначения линезолида больному МЛУ/ШЛУ-ТБ целесообразно определение ЛЧ МБТ к линезолиду на жидких питательных средах.

При несовпадении результатов определения ЛЧ возбудителя на жидких и плотных питательных средах предпочтение отдается результату определения ЛЧ, полученному на жидких средах с использованием автоматизированных систем.

В случае выделения культуры МТБ (на жидких или плотных средах) в бак-лаборатории, не выполняющей постановку тестов на ЛЧ МБТ, осуществляют передачу культур в лаборатории более высокого уровня для первичной идентификации и определения ЛЧ к ПТП первого и второго рядов.

4. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЛУ/ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

4.1. Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ

В лечении больных МЛУ-ТБ применяются:

- ПТП первого ряда, основные;
- ПТП второго ряда, резервные;
- препараты третьего ряда; **другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с ШЛУ и пред-ШЛУ с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолонам и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из 5 эффективных препаратов.**

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные): *пиразинамид, этамбутол*. Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда. В настоящее время не существует достоверных методов определения ЛУ возбудителя к пиразинамиду, а данные о его уникальных свойствах позволяют рекомендовать его применение в течение всего курса лечения. Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с МЛУ-ТБ и используется при сохранении к нему чувствительности МБТ. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах. Рифабутин не используется при ЛУ МБТ к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82-94%).

Противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные): *канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин*.

Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя. Если выделенные у больного МБТ устойчивы к канамицину или амикацину, следует применять капреомицин. При устойчивости к аминогликозидам и полипептиду в режим лечения включается один из этих препаратов, которые больной ранее не получал или режим химиотерапии составляется без их включения. При назначении стандартного режима лечения больного МЛУ-ТБ используется только капреомицин. У пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха следует использовать капреомицин. Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже. При значительном сни-

жении клиренса креатинина дозы инъекционных препаратов должны быть подобраны в соответствии с рекомендациями.

Фторхинолоны включаются в режим химиотерапии больных МЛУ-ТБ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин, в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ, он эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину. Спарфлоксацин может назначаться при устойчивости МБТ к офлоксацину и сохранении ЛЧ к левофлоксацину. Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК). В связи с этим в режимах МЛУ-ТБ рекомендуется применение левофлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин. Левофлоксацин в дозе 1,0 используется при ЛУ МБТ к офлоксацину или моксифлоксацину и рекомендуется при включении бедаквилина в режим химиотерапии.

Моксифлоксацин и спарфлоксацин наиболее часто приводят к удлинению интервала QT, чем левофлоксацин, спарфлоксацин обладает наибольшей фототоксичностью из группы фторхинолонов. Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных МЛУ-ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной ЛЧ МБТ к другим ПТП, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении МЛУ-ТБ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т.к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию ЛУ МБТ за 10-14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, т.к. при их применении наступает временное улучшение состояния больного, однако распространение туберкулезной инфекции больным при этом продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общей практике.

Тиоамиды, циклосерин, теризидон и аminosалициловая кислота уже давно используются при лечении больных МЛУ-ТБ, однако являются бактериоста-

тическими. Включение этих препаратов в режимы лечения МЛУ-ТБ должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ (в т.ч. на данных об устойчивости к изониазиду по мутации в гене *inhA*) и их переносимости.

Циклосерин – ПТП, эффективность которого доказана; он вызывает нейрорпсихические неблагоприятные побочные реакции, которые, хотя и поддаются лечению, тем не менее требуют тщательного наблюдения. Теризидон содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него. Тиоамиды в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения больных МЛУ-ТБ при их применении, но при наличии устойчивости МБТ к изониазиду в гене *inhA* тиоамиды нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом при наличии мутаций в этом гене. Аминосалициловая кислота (ПАСК) является действенным бактериостатическим противотуберкулезным средством, но плохо переносится. Сочетанное назначение этионамида (протионамида) и ПАСК сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитием гипотиреоза, что затрудняет их совместное применение. Циклосерин и ПАСК не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

Бедаквилин – представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на МБТ. Не имеет перекрестной резистентности с другими ПТП в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий).

Препараты третьего ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с ШЛУ и пред-ШЛУ с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолонам и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из 5 эффективных препаратов): *линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.*

Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) – наиболее изученный в лечении туберкулеза из всех препаратов третьего ряда. Доказано, что при назначении линезолида, макролидов, клофазимина, амоксициллина с клавулановой кислотой, карбапенема и изониазида в высокой дозе статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных МЛУ-ТБ с ЛУ к офлоксацину только линезолид. При назначении линезолида доля больных МЛУ-ТБ и дополнительной ЛУ к офлоксацину с эффективным курсом химиотерапии значительно повышается.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим ПТП. Возможна перекрестная устойчивость с тиаамидами. Не рекомендуется к использованию у больных ВИЧ-инфекцией в связи с отсутствием информации о безопасности препарата у больных данной категории.

Имипенем + циластатин и меропенем могут быть назначены пациентам с ШЛУ-ТБ в самых крайних случаях при невозможности сформировать режим химиотерапии из 5 препаратов (включая линезолид). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M. tuberculosis* препараты имипенем + циластатин и меропенем назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии амоксициллина с клавулановой кислотой из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч.

Препараты третьего ряда могут применяться в исключительных случаях по жизненным показаниям в лечении больных МЛУ/ШЛУ-ТБ. В режим лечения больных пред-ШЛУ-ТБ с устойчивостью возбудителя к одному из препаратов группы фторхинолонов рекомендуется включение двух препаратов третьего ряда одновременно.

Адьюванты химиотерапии: *глутамил-цистеинил-глицин динатрия*.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия – адьювант химиотерапии, рекомендованный для лечения туберкулеза с МЛУвозбудителя. Основными эффектами препарата являются повышение доступности микобактерий туберкулеза воздействию антимикобактериальных препаратов. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия увеличивает активность секретируемых макрофагами эндогенных антимикробных пептидов (дефенсинов и каталецидинов), повышает функционально-метаболическую активность лёгочных макрофагов, способствует освобождению клеток от внутриклеточно паразитирующих микобактерий, делая их доступными действию эффекторов иммунной системы и антимикобактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин. При негативной трансформации генов *katG* и *inhA*, глутамил-цистеинил-глицин динатрия инициирует реакцию трансформации изониазида-пролекарства в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту.

Кроме того, экспериментальные исследования доказали, что глутамил-цистеинил-глицин динатрия обладает выраженным гепатопротекторным действием, способствует коррекции структурно-метаболических нарушений, возникающих в печени. При его применении улучшается регенерация легочной ткани и повышаются поглотительная и переваривающая функции макрофагов.

Перекрестная резистентность

Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы

и даже, что более редко, к препаратам других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду и канамицину с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к амикацину. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами, канамицином и стрептомицином обычно низкая. Кроме того, выделенные у больных штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом капреомицину.

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид	При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиамидам.
Рифабутин	Рифампицин и рифабутин имеют высокую перекрестную резистентность.
Тиамиды	Препараты группы имеют 100%-ную перекрестную резистентность. Возможна перекрестная резистентность с тиауреидоиминометилпиридиния перхлоратом.
Аминогликозиды и полипептид	Амикацин и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность. Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в <i>rrs</i> гене. Стрептомицин имеет низкую перекрестную резистентность с амикацином, канамицином и капреомицином.
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях <i>in vitro</i> доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций (левофлоксацину, моксифлоксацину) при устойчивости к офлоксацину.

Кратность применения и суточные дозы препаратов

Суточные дозы ПТП: пипразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пипразинамида может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием является предпочтительным. Суточные дозы препаратов – протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота – и препаратов третьего ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы.

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)		
	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также мак- симальная доза)
Пиразинамид	800-1 200 мг	1 200-1 600 мг	1 600-2 000 мг
Этамбутол	600-1 000 мг	1 000-1 200 мг	1 200 мг
Стрептомицин	500-750 мг	1 000 мг	1 000 мг
Канамицин	500-750 мг	1 000 мг	1 000 мг
Амикацин	500-750 мг	1 000 мг	1 000 мг
Левофлоксацин	500-750 мг	750 мг	1 000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750-1 000 мг
Капреомицин	500-750 мг	1 000 мг	1 000 мг
Циклосерин	500 мг	500-750 мг	750-1 000 мг
Теризидон	600 мг	600-900 мг	900 мг
Аминосалициловая кислота	8 г	8 г	8-12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю		
Линезолид	600 мг	600 мг	600-1 200 мг
Амоксициллин + клавулатанат	3 000 мг	3 000 мг	3 000 мг
Имипенем + циластатин	1 000 мг каждые 12 ч	1 000 мг каждые 12 ч	1 000 мг каждые 12 ч
Меропенем	1 000 мг каждые 8 ч	1 000 мг каждые 8 ч	1 000 мг каждые 8 ч
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	400-600 мг	600-800 мг	800-1 200 мг
Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	60 мг ежедневно в первые 10 дней, далее 60 мг на протяжении всей фазы интенсивной терапии (не менее 80 инъекций)		

Пациенты, получающие препараты дробно в стационаре, по меньшей мере за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием. Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначаются с учетом массы тела и коррекцией дозировок по мере ее увеличения. Клинический и лабораторный мониторинг побочных действий препаратов проводится в течение всего курса лечения.

4.2. Режимы химиотерапии

Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию ПТП, их дозы и сроки лечения.

Выбор режима химиотерапии при использовании МГМ проводится на основании результатов определения ЛЧ как минимум к рифампицину, или рифампицину и изониазиду, или рифампицину, изониазиду и офлоксацину (рис. 1, 2).

Выбор режима химиотерапии при отсутствии результата определения ЛУ возбудителя осуществляется на основании результата оценки риска МЛУ (рис. 3).

При выборе режима химиотерапии заполняется контрольный лист для назначения режима химиотерапии согласно приложению 1.

Пациентам с МЛУ-ТБ и чувствительностью к фторхинолонам (МЛУ с ЛЧ к аминогликозидам, полипептиду и фторхинолонам, а также пред-ШЛУ с дополнительной ЛУ МБТ к аминогликозидам и/или полипептиду) назначается IV режим химиотерапии, с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам (ШЛУ-ТБ и пред-ШЛУ с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолонам) – V режим. Режимы проводятся в две фазы: интенсивную фазу лечения и фазу продолжения.

IV режим химиотерапии может быть **стандартным** и **индивидуализированным**, V – **индивидуализированным**.

Стандартный режим химиотерапии назначают:

- больным при известной ЛУ к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину по МГМ и при неизвестной ЛЧ возбудителя к остальным ПТП основного и резервного рядов;
- больным с высоким риском МЛУ-ТБ при отсутствии бактериовыделения или до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его ЛЧ.

Индивидуализированные IV и V режимы химиотерапии подразумевают подбор лекарственных препаратов по алгоритму составления режима (описан ниже) на основании результатов качественных исследований ЛЧ штаммов МБТ, выделенных от больных, и анамнеза заболевания.

Принципы химиотерапии

Интенсивная фаза лечения больных МЛУ-ТБ должна включать как минимум четыре эффективных ПТП второго ряда и пипразинамид.

Препарат считается эффективным с наибольшей вероятностью, если:

- МБТ чувствительны к этому препарату по данным теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) (для аминогликозидов, полипептида и фторхинолонов);

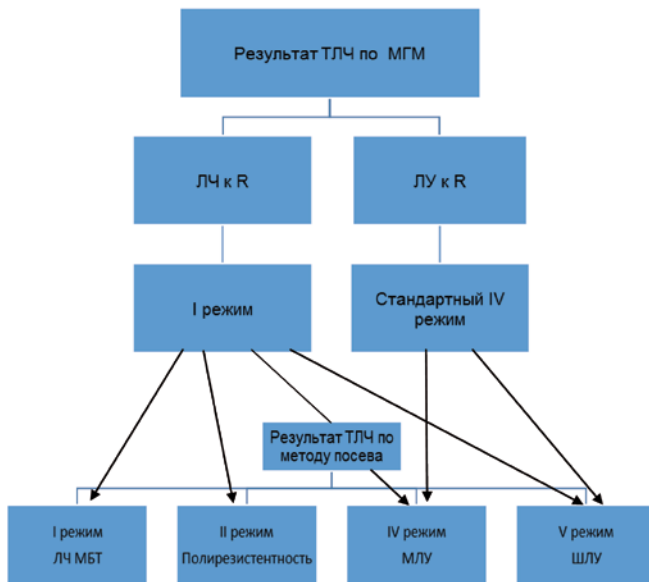


Рис. 1. Выбор режима химиотерапии на основании результата определения ЛЧ возбудителя МГМ к рифампицину

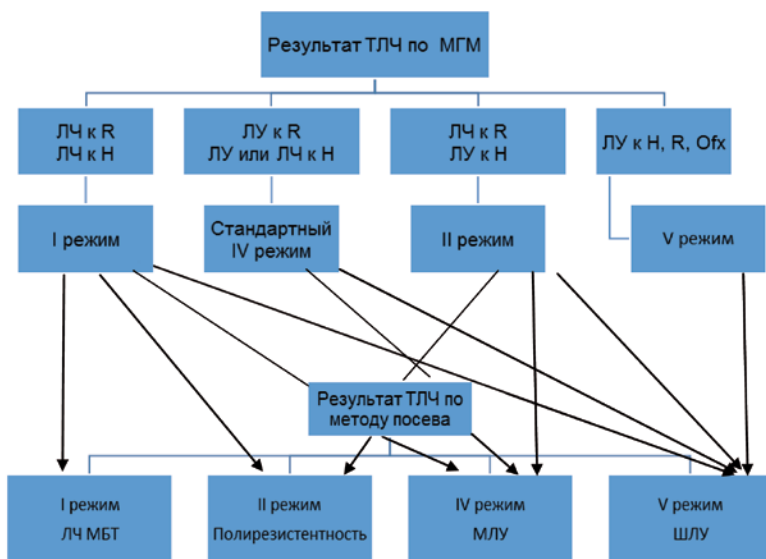


Рис. 2. Выбор режима химиотерапии на основании результата определения ЛЧ возбудителя МГМ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину

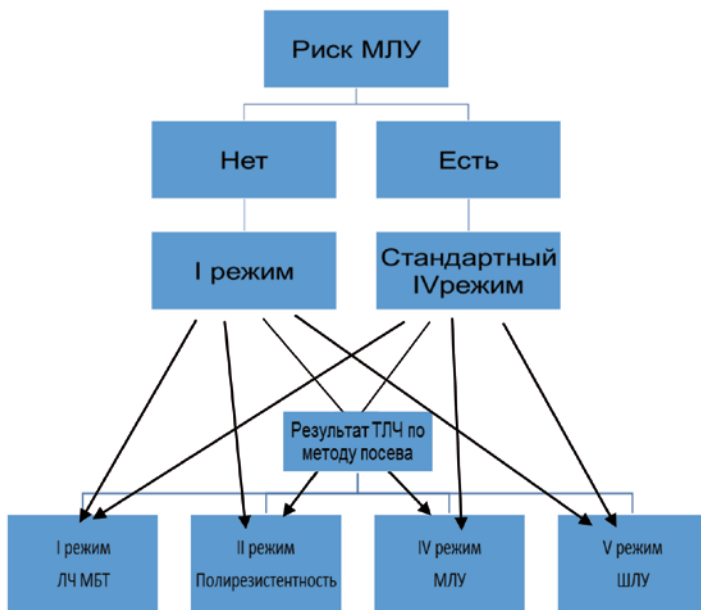


Рис. 3. Выбор режима химиотерапии на основании оценки риска МЛУ

- МБТ чувствительны к препаратам с высокой перекрестной резистентностью;
- препарат не был частью неэффективного режима у больного;
- препарат не был частью неадекватного режима химиотерапии в период ожидания результата ТЛЧ (для культуральных методов ТЛЧ);
- МБТ источника инфекции чувствительны к этому препарату (по ТЛЧ источника инфекции, если он установлен);
- МБТ больных с подобным анамнезом заболевания обычно чувствительны к этому препарату (по данным популяционных исследований и при сомнительном результате определения ЛЧ).

Если действенность препарата второго ряда сомнительна на основании данных анамнеза при отсутствии результатов ТЛЧ, то этот препарат нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных.

В лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов.

Наиболее эффективный режим для пациента с МЛУ-ТБ и чувствительностью к офлоксацину включает не менее 5 препаратов с обязательным применением аминогликозида/полипептида, левофлоксацина/моксифлоксацина, пирозинамида и других препаратов с сохраненной ЛЧ возбудителя.

Наиболее эффективный режим для пациента с пред-ШЛУ-ТБ с устойчивостью МБТ к фторхинолонам и ШЛУ-ТБ включает не менее 6 препаратов с обязательным использованием моксифлоксацина/левофлоксацина в дозе 1,0, бедаквилина и линезолида.

В режиме с бедаквилином применяется левофлоксацин в дозе 1,0. По завершении курса бедаквилина в составе режима химиотерапии левофлоксацин может быть заменен моксифлоксацином.

Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения.

Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Ре- жим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]* [Tpp]	12-18Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
V	8Cm Mfx [Lfx]**Z Cs/Trd PAS Bq* Lzd [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Mp]	12-18Mfx [Lfx]** Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

Сокращения: Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Bq – бедаквилин, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатинном, Mp – меропенем, Tpp – тиoureидоиминометилпиридиния перхлорат.

*Bq назначается на 6 месяцев

** левофлоксацин назначается в дозе 1,0

Стандартный IV режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной ЛУ возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной ЛЧ к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском МЛУ возбудителя.

В фазе интенсивной терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают шесть препаратов: капреомицин, левофлоксацин или моксифлоксацин, или спарфлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту. При ЛУ возбудителя туберкулеза к канамицину у больных МЛУ-ТБ в субъекте Российской Федерации ниже 10% в фазе интенсивной терапии вместо капреомицина больным назначается канамицин или амикацин.

При получении результатов определения ЛЧ возбудителя к противотуберкулезным лекарственным препаратам первого и второго рядов на жидких или плотных питательных средах больному назначается IV индивидуализированный режим химиотерапии.

Длительность интенсивной фазы терапии при ограниченных процессах без бактериовыделения составляет не менее 3 месяцев.

В фазе продолжения терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают четыре препарата с обязательным применением левофлоксацина, или моксифлоксацина, или спарфлоксацина, пиразинамида и двух других препаратов второго ряда. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 12 месяцев.

Стандартный IV режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ следующим группам пациентов с риском МЛУ МБТ, в том числе без бактериовыделения:

- заболевшим из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- пациентам, ранее получавшим два неэффективных курса химиотерапии туберкулеза и более;
- пациентам с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по I, II, III стандартным режимам и без данных ТЛЧ в случае выполнения следующих условий:
 - лечение проводилось под строгим контролем;
 - отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.;
 - обеспечена приверженность пациента к лечению;
- пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III стандартным режимам без данных ТЛЧ вне зависимости от количества принятых доз.

При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения, подтвержденного методами микроскопии и посева, длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 3 месяцев.

Интенсивную фазу рекомендуется дополнить применением адьюванта химиотерапии глутамила-цистеинил-глицин динатрия.

Индивидуализированный IV режим назначается при известных данных культурального или МГМ определения ЛЧ/ЛУ МБТ к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второго ряда (канамицин/амикацин, офлоксацин).

С	IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 эффективных препаратов
С	IV режим химиотерапии обязательно должен включать левофлоксацин или моксифлоксацин или спарфлоксацин, пиперазид
С	Фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин) должны назначаться в суточной дозе утром однократно. Минимальная доза левофлоксацина – 0, 75.

В интенсивной фазе индивидуализированный IV режим подбирается согласно алгоритму:

- аминогликозид (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) в зависимости от ЛЧ возбудителя;
- левофлоксацин или спарфлоксацин или моксифлоксацин при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ;
- пиперазид;
- бедаквлин применяется в течение 6 месяцев (при невозможности составить адекватный режим химиотерапии как минимум из 4 препаратов с сохраненной чувствительностью по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум ПТП и менее; бедаквлин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);
- этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;
- циклосерин или теризидон назначается при подтвержденной или предполагаемой (по данным анамнеза о предшествующей терапии и контакте с больным туберкулезом) чувствительности возбудителя;
- протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;
- аминосалициловая кислота назначается при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ, если не сформирован режим из пяти вышеуказанных препаратов;

- тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначается, если не сформирован режим из 5 вышеуказанных препаратов.

При ЛУ возбудителя к аминокликозидам и полипептиду инъекционный препарат должен быть заменен двумя другими в соответствии с алгоритмом.

Интенсивную фазу рекомендуется дополнить применением адьюванта химиотерапии глутамила-цистеинил-глицин динатрия.

В фазе продолжения по IV режиму назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина или моксифлоксацина, или спарфлоксацина, пиразинамида и 2 других препаратов второго ряда.

С	Длительность химиотерапии по IV режиму должна составлять не менее 18 месяцев
С	Длительность интенсивной фазы по IV режиму должна составлять не менее 8 месяцев

Длительность интенсивной фазы должна составлять 8 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18-24 месяца.

Пример назначения IV режима химиотерапии

Впервые выявленный пациент с диагнозом: инфильтративный туберкулез S6 правого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ+. Установлен контакт с больным МЛУ-ТБ братом (устойчивость МБТ к HRSE, чувствительность к препаратам второго ряда, в настоящий момент заканчивает лечение по IV режиму с положительной клинико-рентгенологической динамикой и прекращением бактериовыделения).

Методом GeneXpert установлена ЛУ к R.

Больному назначен **стандартный IV режим** химиотерапии до получения результатов ТЛЧ методом ВАСТЕС следующими препаратами:

Капреомицин (Cm) 1,0 в/м однократно

Левофлоксацин (Lfx) 0,75 однократно

Пиразинамид (Z) 1,5 однократно

Теризидон (Trd) - по 0,25 × 3 раза в день

ПАСК (PAS) - по 4,0 × 2 раза в день

Протионамид (Pto) по 0, 25 × 3 раза в день

В качестве адьювантной терапии назначен **глутамил-цистеинил-глицин динатрия** по 60 мг один раз в день в первые 10 дней, далее 60 мг на протя-

жении всей фазы интенсивной терапии (не менее 80 инъекций). Для предотвращения побочных реакций назначены пиридоксина гидрохлорид 150 мг один раз в день и глутаминовая кислота по 1 000 мг три раза в день (на весь курс лечения).

Через 1 месяц лечения получен результат исследования ЛУ МБТ по методу ВАСТЕС: МБТ устойчивы к HRZSE, чувствительны к Am Cm Ofx Pto Cs PAS.

Больному назначен индивидуализированный IV режим химиотерапии: Km Lfx Z Trd PAS Pto до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц, но не менее 8 месяцев, затем фаза продолжения лечения **12 Lfx Z Trd Pto**.

При выявлении дополнительной ЛУ МЛУ микобактерий к фторхинолонам назначается V режим химиотерапии.

Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам)

Режим назначают:

при установленной МЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону одновременно.

D	V режим химиотерапии должен состоять как минимум из 6 эффективных препаратов
D	V режим химиотерапии обязательно должен включать моксифлоксацин или левофлоксацин в дозе 1,0, бедаквилин, линезолид

В интенсивной фазе V режим состоит минимум из 6 препаратов: левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ;

цикloserин или теризидон при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ;

бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (при невозможности составить адекватный режим химиотерапии как минимум из 5 препаратов с сохраненной чувствительностью по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум ПТП и менее; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);

линезолид (при повторном назначении препарата при сохраненной ЛЧ);

капреомицин при сохранении ЛЧ возбудителя к нему;
пиразинамид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;
протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

аминосалициловая кислота назначается при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов;
тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов;

меропенем/имипенем + циластатин совместно с амоксициллина клавулановой кислотой (из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч) назначаются, если не сформирован режим из 6 вышеуказанных препаратов.

В фазу продолжения применяют 4-5 ПТП с обязательным включением моксифлоксацина или левофлоксацина 1,0, линезолида и других препаратов с сохраненной ЛЧ возбудителя.

Длительность интенсивной фазы при ШЛУ-ТБ – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах. Общая длительность лечения пациентов ШЛУ-ТБ не менее 24 месяцев.

Пример назначения V режима химиотерапии

Больной МЛУ-ТБ получал лечение по IV режиму химиотерапии *Km Ofx Z Trd PAS Pto* в течение 6 месяцев, лечился нерегулярно. Через 6 месяцев лечения – клиническое ухудшение, рентгенологически неблагоприятная динамика, возобновление бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии мокроты. При повторном ТЛЧ методом ВАСТЕС: МБТ устойчивы к HRZSE Am Ofx Pto, чувствительны к Cm, данных ТЛЧ к другим препаратам второго ряда нет.

Больному назначен **V режим** химиотерапии следующими препаратами:

Капреомицин (Cm) 1,0 в/м однократно

Левофлоксацин (Lfx) 1,0 однократно

Пиразинамид (Z) 1,5 однократно

Теризидон (Trd) - по 0,25 × 3 раза в день

ПАСК (PAS) - по 4,0 × 2 раза в день

Бедаквилин (Bq) – 0,4 однократно

Линезолид (Lzd) – 0,6 однократно.

В качестве адьювантной терапии назначен **глутамил-цистеинил-глицин динамрия** по 60 мг один раз в день в первые 10 дней, далее 60 мг на протяжении всей фазы интенсивной терапии (не менее 80 инъекций). Для предотвра-

щения побочных реакций назначены пиридоксина гидрохлорид 150 мг один раз в день и глутаминовая кислота по 1 000 мг три раза в день (на весь курс лечения).

В плане: *Cm Mfx Z Trd PAS Lzd* до получения четырех последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц, но не менее 8 месяцев, затем фаза продолжения лечения *12-18 Mfx Z Trd PAS Lzd*.

4.3. Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя

При использовании МГМ-диагностики ЛУ МБТ назначение и коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

1. Первоначально назначают режим химиотерапии на основании данных определения ЛЧ, полученного с использованием МГМ из диагностического материала.

2. В последующем проводят коррекцию режима химиотерапии на основании результата ЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам первого и второго рядов.

D

Резистентность МБТ к рифампицину является маркером МЛУ-ТБ

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к рифампицину МГМ GeneXpert MTB/RIF

Результаты анализа гена <i>rpoB</i>	Чувствительность МБТ к R	Режим химиотерапии на основании GeneXpert MTB/RIF	Изменение/коррекция режима химиотерапии по результатам культурального метода
Мутации в гене <i>rpoB</i> не выявлены	Чувствительны к R	I режим	При выявлении ЛУ МБТ культуральным или другим методом назначается режим химиотерапии согласно данным ЛЧ
Мутации в гене <i>rpoB</i> выявлены	Устойчивы к R	Стандартный IV режим	Индивидуализированный IV или V режим химиотерапии по результатам данных ТЛЧ к ПТП первого и второго рядов

При расхождении данных определения ЛЧ для принятия клинических решений учитывается обнаружение ЛУ микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

При несовпадении данных GeneXpert MTB/RIF и культурального метода необходимо повторить исследование GeneXpert MTB/RIF из новой порции диагностического материала и повторить культуральное исследование на жидких/плотных средах для принятия окончательного решения.

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ МГМ

Результат определения ЛЧ МГМ			Режим химиотерапии до получения результатов ТЛЧ на плотных или жидких средах
Н	R	Ofx	
Не определена	У	Не определена	IV стандартный
У	У	Ч	IV
У	У	У	V

4.4. Мониторинг эффективности химиотерапии

Перед началом лечения все пациенты проходят обязательный комплекс обследования, в который входят:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты на МБТ методами микроскопическими, культуральными на жидких и плотных питательных средах не менее чем двукратно, а также МГМ;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на ЛЧ МБТ МГМ и культуральными методами с использованием жидких и плотных питательных сред;
- рентгенография органов грудной клетки, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при необходимости компьютерная томография;
- клинический анализ крови.

Эффективность химиотерапии оценивают в течение курса лечения по клиническим, лабораторным и рентгенологическим признакам.

Для оценки эффективности химиотерапии, помимо систематической оценки жалоб и физикального обследования пациента, проводят:

- клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца;
- при химиотерапии по IV режиму исследование диагностического материала – микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на плотные среды из двух образцов – проводят по исходу 2-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2 последовательных месяцев, в фазе продолжения те же исследования проводят каждые 2 месяца, по завершении лечения – не менее чем из 2 образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет;
- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала – микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на плотные среды из двух образцов – проводят по исходу 3-го, месяца, далее ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4 последовательных месяцев;
- в фазе продолжения те же исследования проводят каждые 2 месяца, по завершении лечения – не менее чем из 2 образцов, после завершения химиотерапии – каждые 6 месяцев в течение 3 лет;
- определение ЛЧ МБТ в интенсивной фазе проводят после 2, 4 и 6-го месяцев, в фазе продолжения – при обнаружении МБТ любым методом с использованием ускоренных методов определения ЛЧ (определение ЛЧ проводят только к тем ПТП, к которым прежде МБТ были чувствительны);
- рентгенография органов грудной клетки в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения каждые 3 месяца. По показаниям рентгенография может быть заменена компьютерной томографией.

4.5. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейропсихические расстройства и нефротоксические реакции.

Перед началом химиотерапии также проводят:

- клинический анализ крови и мочи;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы/сахара в крови;
- определение клиренса креатинина;
- определение уровня тиреотропного гормона перед назначением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората;
- ЭКГ;
- осмотр окулистом перед назначением этамбутола, линезолида;
- осмотр ЛОР-врачом и аудиограмма перед назначением аминогликозидов или полипептида.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ/ШЛУ-ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных и антибактериальных препаратов. Более подробно лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями описано в п. 4.6.

Во время химиотерапии по IV и V режимам для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение клиренса креатинина ежемесячно;
- определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно;
- определение уровня тиреотропного гормона каждые 6 месяцев (при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората каждые 2 месяца);
- аудиограмма ежемесячно;
- исследование мочевой кислоты ежемесячно;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (окулиста, психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога и др.).

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Канамицин (К), амикацин (Am)	Ототоксичность Нефротоксичность	Жалобы на снижение слуха на фоне лечения Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Аудиограмма ежемесячно ОАМ ежемесячно, клиренс креатинина ежемесячно,	
	Вестибуло-токсичность	Тошнота, рвота, головокружение	азот мочевины крови, сывороточный креатинин и К+ Mg++, Са++: 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые, ЛЖВС, больные сахарным диабетом, ХПН)	
Капреомицин (Сm)	Нарушения состава электролитов Ототоксичность Нефротоксичность	Жалобы на слабость, усталость, мышечные спазмы, психологическая и поведенческая неуравновешенность. Жалобы на снижение слуха на фоне лечения Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно Аудиограмма ежемесячно ОАМ ежемесячно, клиренс креатинина ежемесячно, азот мочевины крови, сывороточный креатинин и К+ Mg++, Са++: 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые, ЛЖВС, больные сахарным диабетом, ХПН)	Более частый контроль при рвоте и диарее. Объем общих потерь калия и магния может быть намного выше, чем можно судить по их уровню в сыворотке крови

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), спарфлоксацин (Sfx)	<p>Артралгия</p> <p>Нарушение ритма сердца Дисбактериоз</p> <p>Гепатит</p> <p>Фото-сенсibilизация</p>	<p>Жалобы на боли в суставах на фоне лечения</p> <p>Аритмия</p> <p>Жалобы на диарею, запор</p> <p>Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд</p> <p>Гиперемия и зуд открытых участков кожи</p>	<p>ЭКГ (интервал QT) ежемесячно</p> <p>Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p>	<p>Пробиотики</p> <p>Гепатопротекторы в терапевтических дозировках</p> <p>Исключить длительное пребывание на солнце, в солнечные дни (даже зимой) применять крем с фактором защиты SPF 30-50</p>
Пиразинамид (Z)	<p>Артралгия</p> <p>Гепатит</p> <p>Гиперурикемия</p>	<p>Жалобы на боли в суставах на фоне лечения</p> <p>Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд</p>	<p>Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p> <p>Мочевая кислота ежемесячно</p>	<p>Гепатопротекторы в терапевтических дозировках</p>
Этамбутол (E)	Неврит зрительного нерва	Жалобы на резкое значительное снижение зрения, появление пятна перед глазом, болезненность при движении глаза, сужение поля зрения, нарушение цветоощущения.	Консультация окулиста ежемесячно	

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Циклосерин (Cs), теризидон (Trd)	<p>Периферическая нейропатия</p> <p>Психоз</p> <p>Судороги</p> <p>Депрессия</p>	<p>Жалобы на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах</p> <p>Бред, галлюцинации</p> <p>Повторяющиеся движения части тела с потерей сознания или без</p> <p>В течение более 2 недель подавленное настроение, потеря интереса, упадок сил, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита, неспособность сосредоточиться</p>		<p>Интервал между безопасной дозой (20-30 мг/мл) и токсической (более 30 мг/мл) очень не большой; побочные реакции зависят от дозы</p> <p>Доза рассчитывается на массу тела: < 50 кг = 500 мг, до 75 кг = 750 мг, > 75 кг = 1 000 мг</p> <p>Пиридоксин 50 мг на каждые 250 мг циклосерина.</p> <p>Глицин и глютаминовая кислота в терапевтических дозировках</p>
Аминосалициловая кислота (PAS)	<p>Тошнота и рвота</p> <p>Диарея</p> <p>Гастрит</p>	<p>Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов.</p> <p>Жалобы на водянистый стул более 3-4 раз в день.</p> <p>Жалобы на ноющую или острую жгучую боль в эпигастральной области, которая обостряется или исчезает</p>		<p>Гранулированная форма препарата снижает развитие желудочно-кишечных расстройств</p> <p>Сухие соленые продукты уменьшают желудочно-кишечные расстройства</p> <p>Прием ПАСК через 1 ч после</p>

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	<p>Гепатит</p> <p>Гипотиреоз</p>	<p>в процессе приема пищи, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, отрыжку, метеоризм, ощущение переполненности в эпигастральной области после еды. Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд</p> <p>Жалобы на усталость, слабость, депрессию, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос</p>	<p>Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p> <p>Уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев</p>	<p>приема других препаратов</p> <p>Гепатопротекторы в терапевтических дозировках</p>
<p>Протионамид (Pto), этионамид (Eto)</p>	<p>Тошнота и рвота</p> <p>Гепатит</p>	<p>Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд</p>	<p>Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p>	<p>Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др.). В первые месяцы химиотерапии прием тиоамидов проводить тремя отдельными дозами</p> <p>Гепатопротекторы в терапевтических дозировках</p>

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	<p>Гипотиреоз</p> <p>Гастрит</p>	<p>Жалобы на усталость, слабость, депрессию, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос</p> <p>Жалобы на ноющую или острую жгучую боль в эпигастральной области, которая обостряется или исчезает в процессе приема пищи, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, отрыжку, метеоризм, ощущение переполненности в эпигастральной области после еды</p>	<p>Уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев</p>	
Бедаквилин (Bq)	<p>Тошнота и рвота</p> <p>Артралгия</p> <p>Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT</p> <p>Гепатит</p>	<p>Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов</p> <p>Жалобы на боли в суставах на фоне лечения</p> <p>Аритмия</p> <p>Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд</p>	<p>ЭКГ (интервал QT) ежемесячно</p> <p>Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p>	<p>Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др.)</p> <p>Гепатопротекторы в терапевтических дозировках при наличии факторов риска возникновения гепатита</p>

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Линезолид (Lzd)	<p>Нарушения состава электролитов</p> <p>Миелосупрессия</p> <p>Периферическая нейропатия</p> <p>Оптическая нейропатия</p>	<p>Жалобы на слабость, усталость, мышечные спазмы, психологическая и поведенческая неуравновешенность</p> <p>Анемия, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения</p> <p>Жалобы на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах</p> <p>Изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность зрения, дефекты полей зрения</p>	<p>Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно</p> <p>Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца</p> <p>Консультация окулиста ежемесячно</p>	<p>Более частый контроль при рвоте и диарее. Объем общих потерь калия и магния может быть намного выше, чем можно судить по их уровню в сыворотке крови</p>
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр)	<p>Головокружение, сонливость</p> <p>Гипотиреоз</p>	<p>Жалобы на головокружение и сонливость</p> <p>Жалобы на усталость, слабость, депрессию, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос</p>	<p>Уровень тиреотропного гормона перед началом лечения и каждые 2 месяца</p>	<p>Пиридоксин, глицин и глютаминовая кислота</p>

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Транзиторная сыпь, крапивница и лихорадка выше 38°C Тошнота, рвота Гепатит	Жалобы на сыпь, зуд, гипертермию Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд	Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	Гепатопротекторы в терапевтических дозировках при наличии факторов риска возникновения гепатита
Амоксициллин + клавулановая кислота (Амх)	Тошнота и рвота Диарея	Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов Жалобы на водянистый стул более 3-4 раз в день		Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др.) Пробиотики
Имипенем + циластатин (Imp), меропенем (Mr)	Тошнота и рвота Диарея	Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов Жалобы на водянистый стул более 3-4 раз в день		Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др.) Пробиотики

4.6. Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов

Необходимо помнить, что:

Некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать.

Если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении.

Большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии, т. к. пациенты получают химиотерапию в комбинации, иногда сложно определить, какой препарат вызвал реакцию.

Неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой.

Во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм:

- Непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам.
- Уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций.
- Отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	1. Отмена препарата, вызвавшего судороги. 2. Консультация психиатра. 3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра (возможно в течение всего курса лечения пациента с МЛУ/ШЛУ-ТБ) 4. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 5. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 6. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.
Периферическая нейропатия	Циклосерин, линезолид, изониазид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид,	1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 2. Заменить аминогликозид капреомицином, если к нему сохранена чувствительность. 3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа amitriptилина (не назначают при применении линезолида – опасность серотонинового синдрома), нестероидными противовоспалительными препаратами.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
	левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	4. Снизить дозу соответствующего препарата. 5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.
Головная боль, сонливость	Циклосерин, изониазид, бедаквилин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). НПВП (при применении Трр противопоказан анальгин)
Гипертермия	Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	НПВП (при применении Трр противопоказан анальгин)
Снижение слуха	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин	1. Провести аудиографию. 2. Назначить бетасерк, мексидол. 3. Назначить капреомицин, если неблагоприятная побочная реакция вызвана амикацином или канамицином при сохранении чувствительности МБТ к нему. 4. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат. 6. Слухопротезирование при снижении слуха.
Вестибулотоксичность	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, изониазид, этионамид, линезолид	Снизить дозу препарата из группы аминогликозидов или полипептида или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю).
Психоз	Циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, этионамид, протиионамид	1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза. 2. Назначить консультацию психиатра. 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Депрессия	Циклосерин, изониазид, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консультация психиатра. 2. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, amitриптилин). 3. Исследование уровня ТТГ (при повышении см. гипотиреоз). 4. Групповая или индивидуальная психотерапия. 5. Снизить дозу соответствующего препарата. 6. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы. 2. Назначить консультацию эндокринолога. 3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.
Тошнота и рвота	Рифампицин, аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, изониазид, этамбутол, пиперазин, бекваклин, амоксициллин + клавулановая кислота, тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. 2. Назначить препарат другого производителя. Препарат, вызывающий тошноту, принимать на ночь вместе с бензодиазепином. 3. Назначить противорвотную терапию (церукал). 4. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
Острый гастрит	Этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфорксацин, изониазид, этамбутол, пиперазин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить препараты парентерально (при наличии в/м и в/в форм). 2. Назначить H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за 4 ч до или через 4 ч после приема ПТП). 3. Снизить дозу соответствующего препарата. 4. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
Диарея	Аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Контроль уровня электролитов и их восполнение. 2. Введение солевых растворов. 3. Исследование на дисбактериоз, лечение дисбактериоза.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Дисбактериоз	Левифлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, амоксициллин + клавулановая кислота	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить лечение эубиотиками, ферментными препаратами, поливитаминами и другими препаратами по показаниям в зависимости от результатов бактериологического исследования толстого кишечника. 2. По окончании курса лечения провести повторное бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника.
Гепатит	Пиразинамид, изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении уровня трансаминаз в 4 раза и более прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. 2. Исключить другие вероятные причины гепатита. 3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию. 4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты. 5. Возобновить прием остальных ПТП под строгим контролем функции печени.
Нефротоксичность	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить клиренс креатинина. 2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее были назначены аминогликозиды (более нефротоксичны). 3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек. 4. Уточнить влияние всех других ПТП на клиренс креатинина. 5. Скорректировать дозы остальных ПТП в соответствии с клиренсом креатинина.
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровень калия в сыворотке крови. 2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях – еще и кальция. 3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция.
Нарушение функции зрения	Этамбутол, линезолид, протинамид, этионамид, изониазид, стрептомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить этамбутол, линезолид. 2. Назначить консультацию офтальмолога. 3. При подтверждении диагноза оптического неврита препарат исключить.
Артралгия	Пиразинамид, левифлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедаквилин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. Снизить дозу соответствующего препарата. 3. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Удлинение интервала QT	Бедаквилин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверить уровень электролитов (K, Ca, Mg). 2. Исключить непротивотуберкулезные лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT. 3. Моксифлоксацин или спарфлоксацин заменить левофлоксацином. 4. При удлинении интервала QT более 500 мс повторить ЭКГ, при подтверждении – отменить бедаквилин.
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)	Линезолид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратить прием линезолида. 2. При нормализации показателей крови можно возобновить прием линезолида с 300 мг под контролем показателей ОАК. 3. Препарат отменить при повторном возникновении симптомов.
Аллергическая реакция	Любой	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неотложная помощь при анафилактическом шоке и отеке Квинке с последующей отменой вызвавшего их препарата. 2. Исключить воздействие других возможных аллергенов. 3. Прием препаратов на фоне антигистаминных и/или кортикостероидов (преднизолон) до купирования симптомов аллергических реакций легкой и средней степени тяжести.

4.7. Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в особых ситуациях

Сахарный диабет. Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида, протионамида, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии следует проводить более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3:00 в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно).

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. Незамедлительное начало лечения возможно только при тяжелом состоянии пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении

химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов. При беременности нельзя назначать этионамид, пипразинамид, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Грудное вскармливание. При лечении активного туберкулеза у кормящей матери ребенка переводят на искусственное вскармливание.

Почечная недостаточность. В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Пипразинамид	25-35 мг/кг в день 3 раза в неделю
Этамбутол	15-25 мг/кг в день 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750-1 000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	коррекция дозы не требуется
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Теризидон	данных нет
Протионамид	коррекция дозы не требуется
Этионамид	коррекция дозы не требуется
Аминосалициловая кислота**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12 - 15 мг/кг 2-3 раза в неделю***
Канамицин	12 - 15 мг/кг 2-3 раза в неделю***
Амикацин	12 - 15 мг/кг 2-3 раза в неделю***
Бедаквилин	коррекция дозы не требуется, однако у лиц с выраженной почечной недостаточностью с осторожностью в связи с недостаточностью клинических данных
Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат	данных нет

Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Линезолид	коррекция дозы не требуется
Амоксициллин + клавулановая кислота	При уровне клиренса креатинина 10-30 мл/мин доза амоксициллина 1 000 мг 2 раза в день, менее 10 мл/мин – 1 000 мг 1 раз в день
Имипенем + циластатин	При уровне клиренса креатинина 20-40 мл/мин доза 500 мг каждые 8 ч, менее 20 мл/мин – 500 мг каждые 12 ч
Меропенем	При уровне клиренса креатинина 20-40 мл/мин доза 750 мг каждые 12 ч, менее 20 мл/мин – 500 мг каждые 12 ч

* – приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция);

** – натриевая соль аminosалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью;

*** – возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

Печеночная недостаточность. Больным с хронической патологией печени не следует назначать пипразинамид. Все остальные гепатотоксичные ПТП (этионамид, протионамид, аminosалициловая кислота, фторхинолоны, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 раза и более служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. При постановке первичного диагноза язвенной болезни у больного необходимо проводить лечение язвенной болезни и туберкулеза одновременно. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат, салицилаты висмута.

Судорожные состояния. У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя применять цикloserин, теризидон, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Психические нарушения. Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

Наркотическая зависимость. Назначение циклосерина, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

Пожилой возраст (60-75 лет). Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат используют с осторожностью.

4.8. Группы препаратов, рекомендованных для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза

Группы препаратов патогенетического воздействия, рекомендуемые к использованию при химиотерапии туберкулеза в соответствии с показаниями:

Иммуностимуляторы другие, разрешенные к использованию при туберкулезе

Электролиты

Анальгетики и антипиретики другие

Антигистаминные препараты системного действия

Витамины

С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, по показаниям применяются следующие группы препаратов:

Аминокислоты и их производные

Витамин В₁ и его комбинации с витаминами В₆ и В₁₂

Электролиты

Антигистаминные препараты системного действия

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей

Анальгетики и антипиретики другие

Кортикостероиды системного действия

Гомоны щитовидной железы

Противоэпилептические

Стимуляторы моторики ЖКТ

Противодиарейные микроорганизмы

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса, антациды

Психолептики, психоаналептики, другие препараты для лечения заболеваний нервной системы

4.9. Коллапсотерапия

D

В комплексное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ и деструктивными процессами в легком (легких) рекомендуется включать коллапсотерапию, как минимум пневмоперитонеум (ПП)

Показания к искусственному пневмотораксу (ИП):

1. Формирование ИП на стороне поражения показано при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у больных при непереносимости основных химиопрепаратов (ХП), ЛУ МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканья.

2. Формирование ИП на стороне наименьшего поражения показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки больного к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого.

3. Формирование двустороннего пневмоторакса показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном туберкулезе у больных при непереносимости основных химиопрепаратов, ЛУ МБТ, сопутствующих заболеваниях и других состояниях, ограничивающих возможности проведения адекватной химиотерапии.

Противопоказания к ИП:

1. Клинические формы:

- казеозная пневмония;
- цирротический туберкулез легких;
- экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП.

2. При кавернах:

- размерами более 6 см;
- расположенных в цирротических участках легкого;
- примыкающих к плевре;
- заблокированных кавернах (противопоказание временное).

3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;
- активное воспаление бронхов любой природы;
- стеноз бронха 2-3 ст.;
- эмфизема легких;
- пневмокониоз;
- дыхательная недостаточность II-III степени;
- бронхообструктивный синдром;
- состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;
- поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС: стенокардия III-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II-III ст.);
- возраст старше 60 лет.

Показания для ПП:

- деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы;
- деструктивные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможности проведения ИП;
- кровохарканье.

Противопоказания к ПП:

1. «Блокированные» каверны.
2. Милиарный туберкулез.
3. Дыхательная недостаточность II-III степени.
4. Воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые, перерастянутый брюшной пресс.
5. Активный туберкулез органов малого таза.
6. ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов.
7. Амилоидоз внутренних органов.
8. Ранний послеоперационный период на органах брюшной полости.

Показания к применению комбинированной коллапсотерапии (ИПП + ИПТ):

- двусторонний деструктивный туберкулез легких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулез с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение.

Клапанная бронхоблокация

Технология клапанной бронхоблокации (КББ) применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе и противопоказаниях к хирургическому лечению. КББ противопоказана при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

4.10. Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ-ТБ

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

При активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее 2 месяцев (в случае туберкулемы не менее 1 месяца).

Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 6 месяцев.

Длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12 месяцев вне зависимости от длительности дооперационного периода. Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии.

Режимы химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ МГМ и/или методом посева на жидких/плотных средах, полученного из операционного материала.

4.11. Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ

С

Проведение лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ после абациллирования в стационарных условиях не рекомендуется

Решение о назначении пациенту IV и V режима химиотерапии и перевод пациента на фазу продолжения принимается консилиумом экспертов – врачебной комиссией медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации или НИИ туберкулеза/фтизиопульмонологии.

Лечение пациентов, получающих бедаквилин и препараты третьего ряда, в интенсивной фазе лечения проводится под контролем профильных НИИ и медицинской организации, уполномоченной органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации только при наличии бактериологической лаборатории, обеспечивающей проведение исследования по определению ЛЧ возбудителя минимум к H, R, инъекционным препаратам второго ряда (Km, Am, Cm) и фторхинолонам. Данная лаборатория должна иметь сертификат ФСВОК по оценке качества ее работы по разделу «определение ЛУ МБТ» с результатами совпадений по H и R не менее 95%. Кроме того, доля пациентов, прервавших лечение и выбывших из субъекта РФ, должна составлять менее 5% для впервые выявленных больных туберкулезом и менее 10% для случаев повторного лечения по последним данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России».

Лечение проводится строго контролируемо в течение всего курса химиотерапии.

В период лечения обязательно соблюдение принципов инфекционного контроля.

Наличие полного набора препаратов на весь курс лечения пациенту с МЛУ/ШЛУ-ТБ должно быть гарантировано.

Меры, повышающие приверженность больных к лечению, должны быть использованы в течение всего курса лечения (стационар на дому и другие удобные для больного организационные формы лечения, социальная, психологическая, наркологическая помощь).

В период лечения необходимы строгий мониторинг за возникновением неблагоприятных побочных реакций и своевременная их коррекция.

Для контроля за проведением химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ-ТБ заводится контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии по форме согласно приложениям 2, 3.

Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии используется квартальный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.

Приложение 1. Контрольный лист для назначения режима химиотерапии туберкулеза

Регион _____

Лечебное учреждение и его адрес _____

Регистрационный номер случая туберкулеза _____

Дата заполнения _____

Отметить знаком «✓» нужное:

1. Бактериовыделение, подтвержденное любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или плотные среды)

1.1. Отсутствует

1.2. Установлено (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

2. Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя

2.1. Отсутствует

3. Лекарственная чувствительность/устойчивость возбудителя определена (любым методом)

3.1. Чувствительность к изониазиду подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.2. Чувствительность к рифампицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.3. Устойчивость к изониазиду подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.4. Устойчивость к рифампицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.5. Устойчивость к фторхинолонам подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.6. Устойчивость к канамицину и/или амикацину и/или капреомицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.7. Чувствительность к фторхинолонам подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

3.8. Чувствительность к канамицину и/или амикацину и/или капреомицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

4. Наличие риска туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

4.1. Нет

4.2. Пациент из достоверного контакта с пациентом с множественной лекар-

ственной устойчивостью возбудителя (вписать характер контакта и источник данных о контакте) _____

4.3. Пациент ранее получил два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза (вписать источник данных) _____

4.4. Пациент с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, у которого ранее была выявлена лекарственная устойчивость (вписать источник данных и спектр установленной лекарственной устойчивости) _____

4.5. Пациент с отрицательной клинко-рентгенологической динамикой после приема 90 суточных доз, при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения (для пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией вне зависимости от количества принятых доз) по I или III стандартным режимам при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя

5. Назначен режим химиотерапии туберкулеза

5.1. Первый (I) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.2, 3.3; 1.2, 2.1; 4.1)

5.2. Второй (II) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.2, 3.3)

5.3. Третий (III) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.1, 2.1, 4.1)

5.4. Стандартный четвертый (IV) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.1, 2.1, 4.2 или 4.3 или 4.4 или 4.5; 1.2, 3.4)

5.4. Индивидуализированный четвертый (IV) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.3, 3.4, 3.7, 3.8)

5.5. Пятый (V) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.3, 3.4, 3.5)

При всех изменениях в выборе режима химиотерапии, не предусмотренных данным Приказом, к данному контрольному листу прилагается подробное обоснование невозможности назначения соответствующего режима химиотерапии с указаниями данных из медицинской документации, лабораторного обследования и результатов объективного обследования пациента. Обоснование заверяется подписями лечащего врача и председателя врачебной комиссии медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации или федерального профильного НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии).

Подпись лечащего врача _____

Подпись председателя врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную помощь пациентам с туберкулезом

Приложение 2. Форма контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

Региональный регистрационный номер больного: _____ Наименование организации (по месту диспансерного учета): _____ Код формы по ОКУД _____
 Региональный регистрационный номер случая лечения: _____ / _____ Код организации по ОКПО _____
 Год регистрации ЦВК _____ Квартира регистрации ЦВК _____ Код ОГРН _____ Месяц/число/год документация

Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

1. Ф.И.О. _____
 2. Адрес и телефон (фактическое проживание, район) _____
 3. Ф.И.О., адрес и телефон одного из родственников или друзей: _____
 4. Пол: м ж _____
 5.1. Дата рождения: _____ 5.2. Возраст _____
 10. Диагноз: _____
 10.1. туберкулез легких: _____
 10.2. туберкулез верхних дыхательных путей, бронхов, плевры, аутоэригидных лимфоузлов: _____
 10.3. внеочередной туберкулез (локализация): _____
 10.4. _____
 11. Категория случая лечения туберкулеза по IV, V режимам: _____
 11.1. впервые выявленный (новый случай);
 11.2. рецидив туберкулеза;
 11.3. лечение после прерывания курса химиотерапии;
 11.4. лечение после неэффективного курса химиотерапии по I, II, III режимам, включая неперестроированных;
 11.5. лечение после неэффективного курса химиотерапии по IV, V режимам;
 11.6. переключенный для продолжения лечения;
 11.7. прочие: _____

12.1. Наличие патологии, кодируемой В20-В24 12.2. Назначена АРТ нет да: 12.3. Назначена профилактическая терапия котримоксазолом нет да: _____
 13.1. Проходил лечение препаратами I-го ряда до начала текущего курса лечения: нет, да: 13.2. Проходил лечение ранее препаратами 2-го ряда: нет, да: _____
 14.1. Курс лечения по IV режиму обеспокоен результатами тестов на лекарственную чувствительность ; 14.2. начал как зашифрованный курс .

15. Эпизоды предыдущего лечения противотуберкулезными препаратами

№ лечения	Противотуберкулезные препараты и дозы*											Дата окончания лечения	Число принятых доз	Число пропущенных доз	Исход (код)**										
	И	Р	З	Е	С	Км	Ам	См	Окс	Лк	Мб					Ро	Сз	Рис							
01	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
02																									
03																									
04																									

* I – изониазид, R – рифампицин, Z – пиперазидил, S – стрептомицин, E – этиambutол, Км – камазипин, Ам – амизипин, См – симретицин, Окс – офлоксацин, Лк – левофлоксацин, Мб – моксифлоксацин, Ро – ретинозил, Сз – ципрофлоксацин, Рис – риверин, Р – ванкомицин, А – амикацин, М – метронидазол, Тс – теризидол
 ** 1 – эффективный курс химиотерапии по I, II, III режиму; 2-эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с бактериологическим подтверждением; 3-эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с клинико-рентгенологическим подтверждением; 4 – неэффективный курс химиотерапии по I, II, III режимам; 5 – неэффективный курс химиотерапии по IV, V режимам; 6 – прерывание курса химиотерапии; 7 – прерывание курса химиотерапии; 8 – другой, включая первая из другого семейства.

16. Исход курса химиотерапии

1. Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением	Дата
2. Эффективный курс химиотерапии с клинико-рентгенологическим подтверждением	
3. Неэффективный курс химиотерапии	
4. Умер от туберкулеза	
5. Умер не от туберкулеза	
6. Прервал курс химиотерапии	
7. Выбыл	

17. Примечания:

18. Результаты исследований

Месяц лечения	Результаты бактериологического исследования**			Результаты теста на чувствительность к лекарственным препаратам (ПДЧ)**														Результаты рентгенологического исследования***	Примечание						
	Дата сбора	лабораторный номер	микро-скопия	МГМ	культура	Дата результата	H	R	Z	E	S	Km	Am	Cm	Ofx	Lfx	Mfx			Pto	Cs	23	24	25	
1	До лечения	//		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27
0	//						//																	X	
1																									
2																									
3																									
4																									
5																									
6																									
7																									
8																									
9																									
10																									
11																									
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19																									
20																									
21																									
22																									
23																									
24																									

*Бактериологическое исследование мокроты проводится ежемесячно.

** Результат тестов на чувствительность подтверждается 2 образцами.

*** 0 - норма, 1 - туберкулез легких с полостью (гемии) деструкции; 2 - туберкулез легких без деструкции или полости закрылся; 3 - патологические изменения во внелеточных органах; 4-рассасывание, уплотнение, кальцинация

Приложение 3. Инструкция по заполнению контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

Учетная форма «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» заполняется на каждый случай лечения больного туберкулезом по IV, V режиму химиотерапии.

При заполнении учетной формы «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» указывается:

в пункте 1 – фамилия, имя, отчество больного, которые вписываются печатными буквами в ячейки сетки;

в пункте 2 – полный адрес и номер телефона по месту фактического проживания больного;

в пункте 3 – фамилия, имя, отчество, адрес и телефон одного из близких родственников или друзей больного. Эти сведения необходимы для его поиска в случае прерывания курса ХТ;

в пункте 4 – пол больного отмечается знаком «✓»;

в пункте 5.1 – число, месяц и год рождения больного;

в пункте 5.2 – полное число лет больного на момент начала текущего случая лечения по IV, V режиму химиотерапии;

в пункте 6 указывается дата установления диагноза «туберкулез»;

в пункте 7 – дата регистрации текущего случая лечения по IV, V режиму химиотерапии;

в пункте 8 указывается дата первого обнаружения устойчивости к рифампицину (любым из методов определения лекарственной устойчивости). Отмечается дата получения результата исследования;

в пункте 9 указывается группа диспансерного наблюдения, в которой наблюдается больной на момент начала текущего случая лечения;

в пункте 10 ставится отметка «✓» в одной из граф таблицы:

в подпункте 10.1 отмечается форма туберкулеза «туберкулез легких» во всех случаях туберкулезного поражения легочной ткани;

в подпункте 10.2 отмечаются формы туберкулеза: верхних дыхательных путей, бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов без поражения легких;

в подпункте 10.3 отмечаются формы внелегочного туберкулеза без поражения легких, при этом указывается пораженный орган(ы);

в подпункт 10.4 вписывается клиническая форма туберкулеза.

При наличии нескольких локализаций, в том числе с поражением легочной ткани, случай учитывается как туберкулез легких.

В пункте 11 – отмечаются с помощью знака «✓» в нужной ячейке сведения о категории случая лечения туберкулеза.

Категории определяются в соответствии с алгоритмом:

Впервые выявленный больной туберкулезом (новый случай) (подпункт 11.1) – случай лечения больного, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты в виде основного курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 месяца. При этом ранее данный больной не регистрировался как впервые выявленный.

Рецидив туберкулеза (подпункт 11.2) – случай лечения больного, у которого предыдущий курс химиотерапии был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза.

После неэффективного курса химиотерапии по I, II, III режимам, включая перерегистрированных (подпункт 11.3) – случай лечения больного, предыдущий курс химиотерапии которого по I, II, III режимам завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии» или «перерегистрирован».

После неэффективного курса химиотерапии по IV, V режиму (подпункт 11.4) – случай лечения больного, предыдущий курс химиотерапии которого по IV, V режиму завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии».

После прерывания курса химиотерапии (подпункт 11.5) – случай лечения больного, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотерапии».

Переведенный (для продолжения лечения) (подпункт 11.6) – это случай лечения больного, прибывшего для долечивания из другой медицинской организации, с другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где ему был назначен курс химиотерапии.

Прочие (подпункт 11.7) – случаи лечения больных, не попадающие ни под одну из предыдущих категорий (результат их последнего курса химиотерапии неизвестен или не подтвержден документально).

В пункте 12.1 знаком «✓» указывается наличие сопутствующей патологии, кодируемой по международной классификации болезней 10-го пересмотра как B20-B24;

в пункте 12.2 указывается назначение больному в ходе курса лечения антиретровирусной терапии;

в пункте 12.3 указывается назначение больному профилактической терапии котримоксазолом.

Сведения о проведении больному антиретровирусной терапии или превентивного лечения котримоксазолом пополняются в ходе курса лечения.

В пункте 13.1 отмечается «да», если больной ранее получал противотуберкулезные препараты первого ряда на протяжении более 1 месяца, и «нет», если он получал препараты первого ряда менее 1 месяца;

в пункте 13.2 отмечается «да», если больной ранее получал противотуберку-

лезные препараты второго ряда на протяжении более 1 месяца, и «нет», если он получал препараты первого ряда менее 1 месяца.

В пункте 14.1 с помощью знака «✓» делается отметка в том случае, если назначение IV режима химиотерапии было обосновано получением сведений о наличии лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину или одновременно устойчивости МБТ к изониазиду, пипразинамиду и этамбутолу;

в пункте 14.2. с помощью знака «✓» делается отметка, если начат эмпирический курс по IV режиму химиотерапии без подтверждения его тестами на лекарственную чувствительность на момент начала лечения.

В случае назначения V режима химиотерапии п. 14.1. и 14.2 остаются пустыми.

В пункте 15 в табличном формате отмечаются эпизоды предыдущего лечения противотуберкулезными препаратами. Таблица заполняется по данным медицинской документации об эпизодах предыдущего лечения. В графе 2 фиксируют дату начала лечения, в графах с 3 по 19 отмечают дозировки принятых ранее противотуберкулезных препаратов.

Используемые сокращения: H – изониазид; R – рифампицин; Rb – рифабутин; Z – пипразинамид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Km – канамицин; Am – амикацин; Cm – капреомицин; Cfx – ципрофлоксацин; Ofx – офлоксацин; Mfx – моксифлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Lom – ломефлоксацин; Pto – протионамид; Cs – циклосерин; PAS – аминосалициловая кислота, Ter – теризидон.

В графу 22 вносится дата окончания лечения.

В графе 23 отмечается число принятых в ходе курса лечения доз противотуберкулезных препаратов, а в графе 24 – пропущенных доз.

В графу 25 вносится исход предыдущего лечения согласно следующим кодам:

- 1 – эффективный курс по I, II, III режимам;
- 2 – эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с бактериологическим подтверждением;
- 3 – эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с клинико-рентгенологическим подтверждением;
- 4 – неэффективный курс химиотерапии по I, II, III режимам, подтвержденный любым из методов;
- 5 – неэффективный курс химиотерапии по IV, V режимам;
- 6 – больной перерегистрирован для лечения по IV, V режимам;
- 7 – прервал курс химиотерапии;
- 8 – другой, включая перевод из другого ведомства.

В пункте 16 регистрируется исход курса ХТ. Правила определения исходов лечения приведены в «Порядке оказания медицинской помощи больным туберкулезом», утвержденном Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 932н.

В пункте 17 делаются примечания – регистрируются важные сведения о больном, не предусмотренные другими разделами учетной формы «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии». Например:

- результаты исследования материала, не являющегося мокротой, но имеющие важное клиническое значение;
- сопутствующая патология, влияющая на ход лечения;
- наличие побочных реакций на лекарственные препараты;
- при продолжении лечения в другом ведомстве или субъекте Российской Федерации – место, где больной продолжил лечение;
- другая важная информация о больном.

В пункте 18 фиксируются результаты бактериологических и рентгенологических исследований больного в табличном формате.

При этом микроскопия материала проводится ежемесячно, культуральное исследование ежемесячно до получения двух подряд отрицательных результатов культурального исследования материала с разницей не менее 30 дней. После этого кратность исследования составляет один раз в два месяца.

Рентгенологическое исследование проводится не реже 1 раза в 4 месяца.

Молекулярно-генетические методы с целью выявления ДНК возбудителя и определения лекарственной устойчивости МБТ рекомендуется проводить до начала курса химиотерапии, далее МГМ проводятся для определения лекарственной устойчивости возбудителя при наличии показаний.

В графе 1 указаны месяцы лечения больного, в соответствии с которыми вносятся результаты исследований. При этом в строке «До лечения» указывается результат обследования, на основании которого было принято решение о назначении больному IV, V режима химиотерапии, в строке 0 указывают результаты исследования материала, взятого перед назначением текущего курса химиотерапии.

в графе 2 – фиксируют дату сбора материала на исследование (цифрами) в формате ДД/ММ/ГГГГ;

в графе 3 – лабораторный регистрационный номер полученного материала (цифрами);

в графе 4 – записывают результаты микроскопии мокроты в соответствии с градацией результатов: «-», «1+», «2+» или «3+» или точное число обнаруженных кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза в полях зрения;

в графе 5 записывают результаты исследования, проведенного с использованием МГМ. Если с использованием МГМ было обнаружено не только выделение ДНК МБТ, но и выделены локусы, ответственные за формирование лекарственной устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам, в графе указываются препараты, к которым была выявлена устойчивость. При выявле-

нии ДНК МБТ без локуса лекарственной устойчивости указывается знак «+», при отсутствии ДНК МБТ в мокроте – запись «ОТР»;

в графе 6 записывают результаты культурального исследования (посева) материала. Если на конкретном этапе лечения производится несколько посевов, записывается только один результат с наибольшей массивностью бактериовыделения в соответствии с нижеприведенным алгоритмом:

а) при отсутствии колоний – фиксируется отрицательный результат и ставится запись «ОТР»;

б) при наличии до 20 колоний во всех пробирках – ставится запись «1+»;

в) если колоний от 21 до 100 – ставится запись «2+»;

г) если колоний больше 100 – ставится запись «3+».

В случае регистрации положительного результата посева на жидких питательных средах – ставится запись «+»;

в графе 7 отмечают дату получения результата теста на чувствительность к лекарственным препаратам;

в графах 8-25 указываются результаты теста на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза по результатам культуральной и молекулярно-генетической диагностики. Выявленную устойчивость к противотуберкулезному препарату обозначают знаком «+», сохраненную чувствительность обозначают знаком «-», если тестирование к препарату не проводилось, оставляют клетку пустой.

В графе 26 фиксируют данные рентгенологического исследования с помощью цифрового кода согласно следующим кодам:

0 – норма;

1 – туберкулез легких с наличием деструкции легочной ткани;

2 – туберкулез легких без деструкции легочной ткани;

3 – патологические изменения во внелегочных органах и тканях;

4 – рассасывание, уплотнение, кальцинация и пр.

В примечание (графа 27) вписывают сведения о дополнительных исследованиях, указывающих на развитие побочных эффектов, и другие важные особенности.

В пункте 19 «Лечебные мероприятия» – указываются текущие год и месяц лечения, а далее в табличном формате следующее:

в графу 1 вписывают назначенные им препараты с обозначением суточных доз;

в календарную сетку ежедневно медицинский работник, выдающий больному противотуберкулезные препараты, отмечает суточную дозу каждого препарата, принятого больным.

Если больной принял полную суточную дозу препарата, то ставится знак «+», если пропустил прием части суточной дозы, то фиксируют принятую до-

зировку. Например, больному был назначен офлоксацин в суточной дозе 800 мг (0,8 г) в два приема утром и вечером. Больной принял утреннюю дозу (0,4 г), но от приема вечерней дозы отказался или она была отменена. В соответствующей ячейке медицинский работник, под надзором которого осуществляется прием препарата, вписывает дозу «0,4». В случае пропуска приема суточной дозы ячейку не заполняют. Если больной принял суточную дозу без контроля медицинского работника, то ставится знак «-».

После внесения данных по всем принятым препаратам медицинский работник ставит свою подпись в соответствующей строке. Справа от граф для принятых препаратов суммируют число полностью принятых или пропущенных доз каждого из назначенных лекарств. Суточная доза считается не принятой, если больной получил только ее часть.

Внизу таблицы фиксируют: общее число назначенных дней лечения (п. 19.1), число пропущенных дней лечения – дни, в которые были приняты суточные дозы менее четырех противотуберкулезных препаратов (п. 19.2), масса тела больного на начало отчетного месяца (п. 19.3), а также название отделения и организации, где больной получал лечение (п. 19.4). Под таблицей в разделе 19.5 («примечания») отражаются другие мероприятия: патогенетическая терапия, хирургическое вмешательство, методы коллапсотерапии; проведенные ЦВК, возникшие побочные и аллергические реакции, причины отмены препаратов и эпизодов прерывания лечения и т.д. По мере необходимости дополнительные листы с таблицами 19–19.5 подшиваются в учетную форму «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии».

После завершения курса химиотерапии учетная форма «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» направляется в организационно-методический отдел медицинской организации, осуществляющей координацию и мониторинг оказания медицинской помощи больным туберкулезом на территории субъекта Российской Федерации, где сотрудник, ответственный за ведение учетной формы «Журнал контроля химиотерапии по IV и V режимам», совместно с куратором района проводит сверку информации о больном по региональной учетной форме «Журнал контроля химиотерапии по IV и V режимам». После закрытия когорты сотрудники организационно-методического отдела возвращают оригинал учетной формы «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» в соответствующую организацию или подразделение, где больной находится под диспансерным наблюдением. Учетная форма «Контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» вкладывается в амбулаторную карту или фиксируется к форме № 030-4/у.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешина Г. М., Янкелевич И. А., Кокряков В. Н. Особенности дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов под действием различных стимуляторов // *Современные проблемы науки и образования*, – 2014. – №2 – 7 с.
2. Ерохин В. В., Ловачева О. В., Лепеха Л. Н., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Розенберг О. А. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата природного сурфактанта «сурфактант-БЛ». Методические рекомендации. – М., 2010. – 22 с.
3. Ерохин В. В., Васильева И. А., Эргешов А. Э., Самойлова А. Г. Биочиповая технология повышает эффективность лечения МЛУ туберкулеза // *Современные медицинские технологии*. – 2010. – № 5. – С. 82-83.
4. Васильева И. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Эффективность режима химиотерапии по результатам биочипового метода определения МЛУ МБТ.
5. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г., Эргешов А. Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 4. – С. 81.
6. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зими́на В. Н. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2010. – С. 17-20.
7. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Багдасарян Т. Р., Зими́на В. Н., Черноусова Л. Н. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 10. – С. 28.
8. Васильева И. А., Эргешов А. Э., Самойлова А. Г., Киселева Ю. Ю., Иванов А. К., Яблонский П. К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012. – № 4. – С. 3-8.
9. Васильева И. А., Сигаев А. Т., Чуканов В. И. Искусственный пневмоперитонеум в комплексном лечении больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2006. – № 8. – С. 23-26.
10. Багдасарян Т. Р., Чуканов В. И., Васильева И. А. Пневмоперитонеум в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Сборник трудов Республиканской научн.-практ. конф. «Организация борьбы с туберкулезом в Беларуси в условиях повышенного роста лекарственной резистентности МБТ». – Беларусь. Брест, 2006. – С. 27.

11. Розенберг О. А., Ловачева О. В., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Шергина Е. А., Ерохин В. В. Сурфактант-терапия при лечении деструктивного туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 136-137.
12. Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Туровцева Ю. В., Васильева И. А., Эргешов А. Э. Эндобронхиальный клапан в лечении деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 28-29.
13. Ловачева О. В., Сивокозов И. В., Эргешов А. Э., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 58-61.
14. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких. – Барнаул, 2008. – 29 с.
15. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 50-53.
16. Кильдюшева Е. И., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Мотус И. Я., Залетаева Г. Е., Савельев А. В. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 69-75.
17. Маничева О. А., Соловьева Н. С., Антонов В. Г. и др. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // // Туб. – 2014. – № 9. – С. 89-96.
18. Синицын М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии // Туб. – 2010. – № 11. – С. 3-9.
19. Vasilyeva I., Samoilova A., Chernousova L., Larionova E. Analysis of patterns of multidrug-resistance in *M. tuberculosis* PS-852-28 // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2011. – Vol. 15, № 11, suppl. 3. – P. 159.
20. Vasilyeva I., Samoilova A., Bagdasaryan T., Ergeshov A. Linezolid in complex treatment of XDR-TB patients // European Respiratory Journal, 21-th ERS Annual Congress, Abstract book, Amsterdam, The Netherlands-2011. – P. 811s.
21. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H. J., Arentz M., Bauer M., Bayona J., Blanc L., Caminero J. A., Daley C. L., Duncombe C., Fitzpatrick C., Gebhard A., Getahun H., Henkens M., Holtz T. H., Keravec J., Keshavjee S., Khan A. J., Kulier R., Leimane V., Lienhardt C., Lu C., Mariandyshev A. et al. WHO

- guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 516-528.
22. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 2014. P. 448
 23. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, WHO, 2011. – P. 33.
 24. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. Geneva, WHO, 2008. – P. 247.
 25. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2006, Geneva, WHO. – P. 174.
 26. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th Edn. Geneva, WHO, 2009. – P. 147.
 27. Banerjee A. et al. *inh A*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 1994. – Vol. 263 (5144). – P. 227–230.
 28. Orenstein E. W., Basu S., Shah N. S. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. – 2009. – Vol. 9. – P. 153–161.
 29. Oxlade O., Falzon D., Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2011. (In press).
 30. Shukhobodskaya E., Falzon D., Jaramillo E. Evaluation of the WHO guidelines on programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Available from: www.worldlunghealth.org/Conf2009/website/assets/files/Abstract_Book_2009_Web.pdf
 31. Richardson W. S., Wilson M. C., Nishikawa J. et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions // *ACP J. Club*. – 1995. – Vol. 123. – P. A12–A13.
 32. Higgins J. P. T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, John Wiley & Sons, 2008.
 33. Garges H. P., Alexander K. A. Pharmacology review newer antibiotics: imipenem/cilastatin and meropenem // *Neo Reviews*. – 2003. – Vol. 4, № 12. – P. e364–e368.
 34. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R. et al. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 995-998.
 35. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R. et al. Going from evidence to recommendations // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1049-1051.
 35. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational «how-to» practical considerations. Geneva, WHO, 2011.

- Available from: whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf
37. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1005-1015.
 38. Migliori G. B., Lange C., Centis R. et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1155-1159.
 39. Cox H., Kebede Y., Allamuratova S. et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. e384.
 40. Holtz T. H., Lancaster J., Laserson K. F. et al. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999–2001 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10. – P. 649-655.
 41. CDC, Partners In Health/NTP Peru, Partners In Health/Tomsk Prison & Civilian TB Services, NTP Latvia, NTP Estonia, TDF/NTP Philippines, WHO. Case-based data collection: First 5 DOTSPPlus Projects, 2000-2004 [dataset].
 42. Van Deun A., Maug A. K., Salim M. A. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 684-692.
 43. Suarez P. G., Floyd K., Portocarrero J. et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1980-1989.
 44. Tupasi T. E., Gupta R., Quelapio M. I. et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines // *PLoS Med.* – 2006. Vol. 3. – P. e352.
 45. The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357C).
 46. Johnston J. C., Shahidi N. C., Sadatsafavi M. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. e6914.
 47. De Lorenzo S. et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB // *European Respiratory Journal.* – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1386-1392.
 48. Donald P. R., Diacon A. H. The early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs: a literature review // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* – 2008. – Vol. 88, Suppl 1. – P. S75–S83.
 49. Dowdy D. W., O'Brien M. A., Bishai D. Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1021-1029.

50. Dowdy D. W., Lourenco M. C., Cavalcante S. C. et al. Impact and costeffectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIVinfected Brazilian adults // PLoS. – 2008. – Vol. 3. – P. e4057.
51. Menzies D., Oxlade O., Lewis M. Costs for tuberculosis care in Canada. Ottawa, Public Health Agency of Canada, 2006.
52. The efficiency of TB laboratory services in the Russian Federation. Policy Brief Number 5. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357E).
53. Albert H. Economic analysis of the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: incorporation of a new rapid test, FASTPlaqueTB, into the diagnostic algorithm // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 240-247.
54. Kamolratanakul P., Hirsansithikul N., Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand // Southeast Asian. J. Trop. Med. Public. – 2002. – Vol. 33. – P. 321-330.
55. The Economics of TB Drug Development. The Global Alliance for TB Drug Development 2001. Available from: www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf
56. Akc, akir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and metaanalysis. MSc Thesis. Montreal, McGill University, 2010.
57. Fitzpatrick C., Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis // Pharmacoeconomics. 2011 (In press).
58. Lee M. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // New England Journal of Medicine. – 2012. –Vol. 367, № 16. – P. 1508-1518.
59. Laserson K. F., Thorpe L. E., Leimane V. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005.Т – Vol. 9. – P. 640-645.
60. Framework for implementing new tuberculosis diagnostics. Geneva, WHO, 2010. Available from: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf
61. Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392). Available from: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf
62. Ziganshina L. E., Squire S. B. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst. Rev. – 2008, 1: CD004795.
63. Lee H., Cho S. N., Bang H. E. et al. Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from Korea // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4. – P. 441-447.

64. Burgos M., Gonzalez L. C., Paz E. A. et al. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 968-975.
65. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1798-1807.
66. Eker B., Ortmann J., Migliori G. B. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1700-1706.
67. El Sahly H. M., Teeter L. D., Pawlak R. R. et al. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas // *J. Infect.* – 2006. – Vol. 53. – P. 5-11.
68. Leimane V., Dravniece G., Riekstina V. et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004 // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 584-593.
69. Menzies R. Multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an Individual Patient Data (IPD) meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Medicine* August 28, 2012; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001300.
70. Migliori G. B., Besozzi G., Girardi E. et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 623-626.
71. Shean K. P., Willcox P. A., Siwendu S. N. et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winlands, South Africa, 1992–2002 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P.1182-1189.
72. Sturdy A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2011. – Vol. 66, № 8. – P. 1815-1820.
73. Yew W. W. et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 4. – P. 1476–1481.
74. PIH guide to medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston: Partners In Health; 2003 (<http://www.pih.org/publications/entry/pih-guide-to-the-medical-management-of-multidrug-resistant-tuberculosis/>, accessed 15 March 2014).