

# ПРОЕКТ

## САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ СПРАВОЧНИК ПО ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ

### Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ММ	мазок мокроты
Пре-ШЛУ	пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТП	противотуберкулезные и антибактериальные лекарственные препараты
ТЛЧ	тесты лекарственной чувствительности микобактерий
ЦВКК	центральная врачебная контрольная комиссия
ЦНС	центральная нервная система
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость

### Аббревиатура противотуберкулезных и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью

Amx/Clv	амоксциллин + клавулановая кислота
Am	амикацин
Bq	бедаквилин
Cfz	клофазимин
Cm	капреомицин
Cs	цикloserин
Dlm	деламанид
E	этамбутол
Eto	этионамид
H	изониазид
Imp	имипенем + циластатин
Km	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mfx	моксифлоксацин
Mr	меропенем
PAS	аминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
Rb	рифабутин
Rpt	рифапентин
S	стрептомицин
Sfx	спарфлоксацин
Trp	тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
Trd	теризидон
Z	пиразинамид
Fq	фторхинолон (включает в себя Lfx, Mfx и Sfx)

### Определения

**Распространенные формы туберкулеза (распространенный туберкулез)** – это туберкулез, который характеризуется поражением двух и более органов и (или) поражением трех и более сегментов легких. Следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания могут быть отнесены к распространенным формам туберкулеза: казеозная пневмония, фиброзно-

кавернозный туберкулез легких, цирротический туберкулез легких, инфильтративный туберкулез легких. Термин используется при принятии тактических решений в составлении схемы лечения.

**Ограниченный процесс** - это туберкулез, который характеризуется поражением одного органа и (или) поражением менее трех сегментов легких. Следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания могут быть отнесены к ограниченным формам туберкулеза: очаговый туберкулез легких, инфильтративный туберкулез легких, туберкулема легких. К ограниченному может быть отнесен радикально удаленный процесс в период до начала лечения (в ходе диагностического хирургического вмешательства). Термин используется при принятии тактических решений в составлении схемы лечения.

**Туберкулез с множественным поражением органов и систем** – случай одновременного поражения туберкулезным процессом двух и более органов, за исключением случаев одновременного поражения двух и более органов дыхания. При наличии двух и более локализаций туберкулез следует регистрировать как одно заболевание (кодируется одной из подрубрик МКБ-10) с перечислением всех выявленных локализаций в клиническом диагнозе. Туберкулез с множественным поражением органов и систем классифицируется на генерализованный туберкулез и полиорганный туберкулез. Термин используется в целях статистического учета.

**Генерализованный туберкулез** – это диссеминированное поражение легких и наличие специфического процесса любых других органов - печени, селезенки, почек, кишечника, мозговых оболочек, других органов и систем. Милиарный туберкулез с поражением двух и более органов является разновидностью генерализованного туберкулеза. Туберкулезное поражение ЦНС вне зависимости от наличия множественного поражения органов и систем должно определяться как диссеминированное поражение и классифицироваться как генерализованный туберкулез. Генерализованный туберкулез кодируется подрубрикой «A19.9 Милиарный туберкулез неуточненной локализации». Милиарный туберкулез с поражением двух и более органов – «A19.1 - Острый милиарный туберкулез множественной локализации». Для целей ведения учетной формы № 03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулезом» генерализованный туберкулез отмечается как «внелегочный». Термин используется в целях статистического учета.

**Полиорганный туберкулез** определяется при наличии локализации туберкулезного процесса одновременно в двух и более органах, за исключением случаев диссеминированного поражения органов и систем. Полиорганный туберкулез кодируется подрубрикой МКБ-10, соответствующей той локализации, которая определяет тяжесть заболевания. Для целей ведения учетной формы № 03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулезом» диагноз полиорганного туберкулеза отмечается как «легочный», «внелегочный» или «туберкулез ВДП, бронхов, плевры и ВГЛУ» в зависимости от выбранной при кодировании подрубрики МКБ-10. Термин используется в целях статистического учета.

**Невозможность создания схемы из оптимального числа ПТП** – ситуация, при которой созданию оптимальной комбинации ПТП для лечения туберкулеза препятствует наличие подтвержденной или предполагаемой резистентности МБТ к ПТП, и (или) неустранимого нежелательного явления, вызванного ПТП, и (или) отказа пациента от приема ПТП, и (или) противопоказания к приему ПТП.

**Замедленная рентгенологическая динамика** – отсутствие значимого уменьшения объемных и количественных характеристик воспалительных изменений экссудативного типа в легочной ткани. К замедленной рентгенологической динамике не должно относиться сохранение деструкции.

## **Общие принципы химиотерапии туберкулеза**

1. **Принцип своевременности** – лечение туберкулеза должно начинаться в максимально ранние сроки от установления диагноза.

2. **Принцип индивидуальности** – лечение должно проводиться комбинацией противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность у полученной от больного МБТ. Старт терапии возможен после получения необходимых данных, достаточных для формирования режима химиотерапии

3. **Принцип непрерывности** – лечение должно проводиться непрерывно, сроки терапевтических перерывов при развитии нежелательных реакций, в период проведения хирургических вмешательств и т.д. должны быть минимальными.

4. **Принцип преемственности** – на всех этапах лечебного процесса должен применяться единый подход к проведению всего комплекса лечебных мероприятий.

5. **Принцип комплексности** – лечение должно сочетать химиотерапевтические, патогенетические, хирургические методы лечения и гигиенодиетический режим.

6. **Принцип длительности** – в целях полного подавления микобактериальной популяции, которая из-за своей низкой метаболической активности плохо поддается уничтожению под воздействием ПТП, терапию необходимо проводить в течение длительного периода времени.

7. **Принцип контролируемости** – каждый прием противотуберкулезных препаратов должен быть осуществлен под контролем медицинского работника независимо от условий оказания медицинской помощи.

8. **Принцип использования научно обоснованных противотуберкулезных препаратов** – лечение должно состоять из комбинации научно обоснованных противотуберкулезных препаратов.

9. **Принцип информированности** – пациент должен быть проинформирован медицинским работником для формирования представления о диагнозе, проводимом лечении, планах и перспективах выздоровления.

## ЧАСТЬ 1. ВЫБОР И УЧЕТ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

### 1.1. Алгоритм выбора режима химиотерапии туберкулеза на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя

Таблица 1

Результат определения лекарственной устойчивости МБТ		Рекомендуемый режим химиотерапии туберкулеза
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МБТ к указанным ПТП установлена или предполагается	УСТОЙЧИВОСТЬ МБТ к указанным ПТП установлена или предполагается	
Н и R	-	Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза
R	H	Режим изониазид-резистентного туберкулеза
Lfx и Mfx	R	Режим МЛУ туберкулеза
Lzd и Bq	R и Lfx и/или Mfx	Режим пре-ШЛУ туберкулеза
-	R и Lfx и/или Mfx и Lzd и/или Bq	Режим ШЛУ-туберкулеза

### 1.2 Кодирование режимов химиотерапии в целях мониторинга

Таблица 2

Установленный режим химиотерапии	Дополнительное условие	Кодирование
Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза	С бактериовыделением	I
	Без бактериовыделения	III
Режим изониазид-резистентного туберкулеза <sup>1</sup>	-	II
Режим МЛУ туберкулеза	Предполагаемая устойчивость к R	IV-э
	Подтвержденная устойчивость к R	IV-г
Режим пре-ШЛУ туберкулеза <sup>2</sup>	-	V
Режим ШЛУ туберкулеза <sup>3</sup>	-	V

<sup>1</sup>При подтверждении лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду из образца биологического материала, полученного до начала лечения по режиму лекарственно-

чувствительного туберкулеза, перерегистрация на режим изониазид-резистентного туберкулеза не требуется.

<sup>2</sup>При подтверждении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину и фторхинолону из образца биологического материала, полученного до начала лечения по режиму МЛУ туберкулеза, перерегистрация на режим пре-ШЛУ туберкулеза не требуется.

<sup>3</sup>При подтверждении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, и фторхинолону, и линезолиду, и (или) бедоквилину из образца биологического материала, полученного до начала лечения по режиму пре-ШЛУ туберкулеза, перерегистрация на режим ШЛУ туберкулеза не требуется.

## **ЧАСТЬ 2. НАЗНАЧЕНИЕ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **2.1. Принципы подбора противотуберкулезных препаратов**

Химиотерапия туберкулеза является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации воспалительного процесса и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект). Действие основных противотуберкулезных препаратов в отношении МБТ представлено в Таблице 3.

При подборе противотуберкулезных препаратов при назначении режима химиотерапии туберкулеза следует руководствоваться следующими принципами:

1. Комбинация ПТП для лечения туберкулеза должна состоять из тех препаратов, к которым доказана или предполагается наличие лекарственной чувствительности возбудителя. При выборе между двумя ПТП приоритет должен быть отдан препарату с доказанной чувствительностью возбудителя к нему;

2. Подбор ПТП осуществляется в соответствии с иерархией их бактерицидной и бактериостатической активности в отношении возбудителя (Таблица 4). При выборе между двумя ПТП приоритет должен быть отдан препарату с бактерицидным действием;

3. Комбинация ПТП для лечения туберкулеза не должна одновременно содержать ПТП, обладающие перекрестной резистентностью (Таблица 5);

4. Следует избегать присоединения новых ПТП к ранее неэффективной комбинации препаратов;

5. Желательно, чтобы комбинация ПТП для фазы интенсивной терапии содержала препараты, из которых в дальнейшем можно будет составить комбинацию для проведения фазы продолжения терапии без необходимости добавлять ранее неиспользованный в лечении препарат.

### **2.2. Основные противотуберкулезные препараты и их активность в отношении МБТ**

**Таблица 3**

<b>Противотуберкулезный препарат</b>	<b>Действие препарата на МБТ</b>
Бедаквалин	Бактерицидное
Линезолид	Бактериостатическое
Левифлоксацин/ Моксифлоксацин/ Спарфлоксацин	Бактерицидное
Циклосерин	Бактерицидное и бактериостатическое (в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов)
Деламанид	Бактерицидное
Этамбутол	Бактериостатическое
Пиразинамид	Бактерицидное и бактериостатическое (в зависимости от концентрации и чувствительности микроорганизма)
Амикацин	Бактерицидное
Капреомицин	Бактериостатическое
Имипенем	Бактерицидное
Меропенем	Бактерицидное
Протионамид/Этионамид	Бактериостатическое
Аминосалициловая кислота	Бактериостатическое

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	Бактериостатическое
<b>Противотуберкулезный препарат</b>	<b>Действие препарата на МБТ</b>
Канамицин	Бактерицидное
Клофазимин	Бактерицидное

### 2.3. Иерархия активности противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза

Таблица 4

Bq> Lzd> Fq> Cs> Dlm> Cfz <sup>1</sup> > E> Z> Am/Cm> Imp/Mp> Pto/Eto> PAS> Tpp> Km
---

<sup>1</sup>Клофазимин занимает ведущую позицию в иерархии активности противотуберкулезных препаратов, однако в настоящее время в РФ для лечения туберкулеза может назначаться только как препарат Off-Label.

### 2.3. Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов

Таблица 5

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид	При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене inhA возможна устойчивость к тиоамидам.
Рифабутин, рифапентин	Рифампицин и рифабутин/рифампентин имеют высокую перекрестную резистентность.
Этионамид, протионамид	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность. Возможная перекрестная резистентность с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом
Аминогликозиды и полипептид	Амикаци и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность. Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в rps гене. Стрептомицин имеет низкую перекрестную резистентность с амикацином, канамицином и капреомицином.
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях in vitro доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций.

## 2.4. Комбинации ПТП, длительность их приема для соответствующих режимов химиотерапии туберкулеза

Предлагаемая в таблице последовательность ПТП определяется приоритетом их выбора при формировании комбинации с учетом лекарственной устойчивости МБТ и наличия противопоказаний к применению. Препараты, перечисленные через знак «/» (косая черта), являются альтернативными, взаимозаменяемыми и не должны назначаться одновременно. Без квадратных скобок указаны основные ПТП, в квадратные скобки заключены дополнительные препараты, которые включаются в режим химиотерапии при доказанной или предполагаемой чувствительности возбудителя и формируют резерв. Назначение препаратов и изменение комбинации противотуберкулезных препаратов (за исключением внутригрупповой коррекции) должно быть утверждено на ЦВКК.

Таблица 5

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность	Число ПТП в комбинации	Последовательность выбора ПТП, включая препараты резерва, при составлении комбинации с учетом результатов ТЛЧ и установленных противопоказаний к применению
Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза	Фаза интенсивной терапии	Курс химиотерапии у больного с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза	2 <sup>1</sup>	4	H R/Rb Z E [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Повторные курсы химиотерапии	3 <sup>1</sup>	4	H R/Rb Z E [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
	Фаза продолжения терапии <sup>2</sup>	Больным с впервые выявленным туберкулезом при ограниченном процессе с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии	4	2	H R/Rb/Rpt [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Больным с впервые выявленным туберкулезом с распространенным процессом и (или) замедленной рентгенологической динамикой во время проведения фазы интенсивной терапии	4	3	H R/Rb/Rpt Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Больным с впервые выявленным туберкулезом при отсутствии данных теста лекарственной чувствительности на изониазид и рифампицин	4	3	H R/Rb/Rpt Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Больным, ранее получавшим химиотерапию туберкулеза, (рецидив туберкулёза и прочие случаи повторного лечения) вне зависимости от распространенности процесса	5	3	H R/Rb/Rpt Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность	Число ПТП в комбинации	Последовательность выбора ПТП, включая препараты резерва, при составлении комбинации с учетом результатов ТЛЧ и установленных противопоказаний к применению
		Больным генерализованным туберкулезом, а также больным с костно-суставным туберкулезом	7-9 (в зависимости от кол-ва доз в интенсивной фазе до общего срока терапии 12 месяцев)	3	H R/Rb/Rpt Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
Режим изониазид-резистентного туберкулеза	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	3 <sup>3</sup>	4	R/Rb Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] <sup>6</sup>
	Фаза продолжения терапии <sup>2</sup>	Курс химиотерапии туберкулеза у больного с впервые в жизни установленным диагнозом	3	4	R/Rb Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] <sup>6</sup>
		Повторные курсы химиотерапии	5	4	R/Rb Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] <sup>6</sup>
		Больным туберкулезом с замедленной клинико-рентгенологической динамикой и/или с распространенным, деструктивным процессом в интенсивной фазе терапии	7-9 (в зависимости от кол-ва доз в интенсивной фазе до общего срока терапии 12 месяцев)	4	R/Rb Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] <sup>6</sup>
Режим МЛУ туберкулеза	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	8 <sup>4</sup>	5	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd Dlm [E] [Z] [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Km] <sup>6</sup>
		При лечении генерализованного туберкулеза, казеозной пневмонии, также при повторном курсе химиотерапии после неэффективного курса	8 <sup>4</sup>	6	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd Dlm E [Z] [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Km] <sup>6</sup>
		При лечении ограниченной формы туберкулеза при условии, что пациент ранее не получал лекарственные препараты группы фторхинолонов	6 <sup>4</sup>	5	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd Dlm E [Z] [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Km] <sup>6</sup>

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность	Число ПТП в комбинации	Последовательность выбора ПТП, включая препараты резерва, при составлении комбинации с учетом результатов ТЛЧ и установленных противопоказаний к применению
	Фаза продолжения терапии <sup>2</sup>	Общее правило	12	3	Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp]
		При лечении генерализованного туберкулеза, казеозной пневмонии, также при повторном курсе химиотерапии после неэффективного курса	12	4	Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd E [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp]
		При лечении ограниченной формы туберкулеза при условии, что пациент ранее не получал лекарственные препараты группы фторхинолонов	4-6 (в зависимости от кол-ва доз в интенсивной фазе до общего срока терапии 12 месяцев)	3	Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp]
Режим пре-ШЛУ туберкулеза	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	8 <sup>5</sup>	6	Bq Lzd Dlm Cs/Trd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> E [Z] [Am/[Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Km] <sup>6</sup> [Cfz] <sup>8</sup>
		При невозможности создания схемы из 6 ПТП	8 <sup>5</sup>	5	Bq Lzd Dlm Cs/Trd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> [E] [Z] [Am/[Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Km] <sup>6</sup> [Cfz] <sup>8</sup>
	Фаза продолжения терапии <sup>2</sup>	Общее правило	12	4	Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd E [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Cfz] <sup>8</sup>
		При невозможности создания схемы из 4 ПТП	12	3	Lzd Lfx/Mfx/Sfx <sup>7</sup> Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Cfz] <sup>8</sup>
Режим ШЛУ туберкулеза	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	8 <sup>5</sup>	6	Bq или Lzd Dlm Cs/Trd E Z [Lfx/Mfx] <sup>7</sup> [Am/[Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Km] <sup>6</sup> [Cfz] <sup>8</sup>
		При невозможности создания схемы из 6 ПТП	8 <sup>5</sup>	5	Bq или Lzd Dlm Cs/Trd E Z [Lfx/Mfx] <sup>7</sup> [Am/[Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Km] <sup>6</sup> [Cfz] <sup>8</sup>
	Фаза продолжения терапии <sup>2</sup>	Общее правило	12	4	Lzd Cs/Trd E Z [Lfx/Mfx] <sup>7</sup> [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Cfz] <sup>8</sup>
		При невозможности создания схемы из 4 ПТП	12	3	Lzd Cs/Trd E [Lfx/Mfx] <sup>7</sup> [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Cfz] <sup>8</sup>



<sup>1</sup>Решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», фаза интенсивной терапии продлевается:

до 90 суточных доз ПТП (до 3 месяцев) или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулезом:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз ПТП,

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз ПТП, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики;

до приема 120 суточных доз ПТП (до 4 месяцев) при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину:

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз ПТП, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

до приема 150 суточных доз ПТП (до 5 месяцев) при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз ПТП,

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 120 доз ПТП, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

<sup>2</sup>В фазе продолжения терапии преимущество должно отдаваться препаратам, которые использовались в интенсивной фазе. Введение нового препарата в фазе продолжения терапии возможно только при невозможности создания схемы из оптимального числа ПТП из тех, что применялись в фазе интенсивной терапии.

<sup>3</sup>Решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», фаза интенсивной терапии продлевается:

до приема 120 суточных доз ПТП (до 4 месяцев) при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину:

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз ПТП, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

до приема 150 суточных доз ПТП (до 5 месяцев) при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз ПТП,

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 120 доз ПТП, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

<sup>4</sup>Длительность интенсивной фазы по режиму МЛУ туберкулеза может быть увеличена на срок получения 2 отрицательных посевов подряд, но не более 12 месяцев.

<sup>5</sup>Длительность интенсивной фазы по режимам пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулеза может быть увеличена на срок получения 4 отрицательных посевов подряд, но не более 12 месяцев.

<sup>6</sup>Канамицин (Km) включается в схему при невозможности собрать комбинацию ПТП и только в случае подтверждения лекарственной чувствительности по итогам тестирования МБТ. Канамицин (Km) не должен быть включен в схему одновременно с другими аминогликозидами и полипептидом.

<sup>7</sup>Выбор лекарственного препарата из числа фторхинолонов (Fq) осуществляется при наличии доказанной лекарственной чувствительности МБТ к конкретному фторхинолону (Lfx/Mfx). При наличии данных только о групповой резистентности к фторхинолонам (по результатам молекулярно-генетического исследования) до получения результатов индивидуального тестирования к каждому конкретному фторхинолону данные препараты не назначаются. При сохраненной чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину базовым препаратом является левофлоксацин. В случае наличия резистентности к левофлоксацину и сохранении чувствительности МБТ к моксифлоксацину допустимо назначение моксифлоксацина. При доказанной лекарственной чувствительности МБТ к высокой концентрации моксифлоксацина, препарат может быть использован в суточной дозировке 800 мг. Если при проведении химиотерапии туберкулеза из 6 ПТП без применения фторхинолонов в результате ТЛЧ доказана лекарственная чувствительность МБТ к любому из фторхинолонов (Lfx/Mfx), он становится препаратом первого выбора при необходимости провести замену по любой причине. Левофлоксацин и моксифлоксацин могут быть заменены на спарфлоксацин (Sfx) за исключением случаев наличия устойчивости МБТ к левофлоксацину и/или моксифлоксацину.

<sup>8</sup>Клоfazимин может быть включен в режим пре-ШЛУ туберкулеза при невозможности составить комбинации из 5 ПТП.

При неустраняемых побочных реакциях токсического характера на один из применяемых ПТП, но сохранении к нему чувствительности МБТ, показана его замена на аналог, а не на другой препарат, например: изониазид на феназид, амикацин на канамицин при подтвержденной чувствительности, моксифлоксацин на спарфлоксацин, циклосерин на теризидон, протионамид на этионамид.

При неустраняемых аллергических реакциях на один из ПТП замена на аналоги не показана, препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом исключенный препарат заменяют на другой, к которому сохранена (предположительно сохранена) чувствительность МБТ согласно иерархии активности (таблица 4).

## 2.5 Правила дозирования противотуберкулезных препаратов

Обязательным условием успешного проведения химиотерапии туберкулеза является использование максимально эффективной терапевтической дозировки противотуберкулезного препарата. Для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата у пациентов необходимо знать зависимость между дозой, концентрацией лекарственного препарата в крови и клиническим эффектом (эффективностью и нежелательными реакциями). Эти сведения способствуют определению соответствующей начальной дозы, наилучшему способу ее коррекции у отдельного пациента и определению дозы, превышение которой не приведет к дополнительной пользе или приведет к неприемлемым нежелательным реакциям. Данные о зависимости «доза – концентрация», «концентрация – эффект» и (или) «доза – эффект» используются для составления рекомендаций по дозированию и применению в информации о лекарственном препарате

Методика расчета терапевтической дозы противотуберкулезного препарата в химиотерапии туберкулеза основана на принципе «доза – эффект». В основе методики лежит математическая модель, в которой максимально допустимый диапазон дозирования препарата на кг (мг/кг) соответствует весу больного. Недопустимость превышения максимально разрешенной суточной дозировки и максимально возможной расчетной дозировки в лечении противотуберкулезными препаратами является основным правилом метода.

Методика расчета терапевтической дозы противотуберкулезного препарата высчитывается как произведение максимального режима дозирования в мг/кг на вес пациента с математическим округлением результата в меньшую сторону шагом дозы лекарственной формы:

$$\text{Максимальный режим дозирования} \left( \frac{\text{МГ}}{\text{КГ}} \right) \times \text{Вес больного (кг)} \\ = [X] \text{ мг; округие вниз с шагом минимальной дозы лекарственной формы (мг)}$$

При расчете количества лекарственной формы можно воспользоваться формулой:

$$\frac{\text{Максимальный режим дозирования} \left( \frac{\text{МГ}}{\text{КГ}} \right) \times \text{Вес больного (кг)}}{\text{Минимальная доза лекарственной формы (мг)}} = [X] \text{ лекарственной формы}$$

**Калькулятор для расчета суточной дозы противотуберкулезных препаратов доступен по ссылке: <https://disk.yandex.ru/i/cegR2nNYufJgEQ>**

Окончательное решение о дозе препарата должно быть согласовано с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и утверждено решением врачебной комиссии.

## 2.6. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и рифампицином/рифабутином/рифапентином

Таблица 6

Препарат	Коррекция дозы		
	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rb)	Рифапентин (Rpt)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>			
Невирапин	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	Rpt — не используется
Этравирин	R — не используется	Если этравирин не применяется вместе с усиленным ингибитором протеазы, то доза Rb — 300 мг/сут.	Rpt — не используется

		Если этравирин применяется вместе с лопинавиром/ритонавиром, то доза Rb — 150 мг/сут или 3 раза в неделю	
Эфавиренз	Стандартные дозы обоих препаратов	Эфавиренз — в стандартной дозе; Rb — 450 мг/сут	Стандартные дозы обоих препаратов
Рилпивирин	R — не используется	Рилпивирин 50 мг 1 раз в сутки. Rb в стандартной дозе	Rpt — не используется
Доравирин	R — не используется	Rb — в стандартной дозе. Доравирин в дозе 100 мг 2 раза в сутки	Rpt — не используется
Элсульфавирин	R — не используется	Rb — не используется	Rpt — не используется
<b>Ингибиторы протеазы</b>			
Атазанавир	R — не используется	Атазанавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 3 раза в неделю	Rpt — не используется
Лопинавир/ритонавир	R — не используется	Лопинавир/ритонавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 1 раз в день	Rpt — не используется
Саквинавир	R — не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавиром	Rpt — не используется
Фосампренавир	R — не используется	Фосампренавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг/сут, 1 раз в день	Rpt — не используется
Дарунавир	R — не используется	Дарунавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 3 раза в неделю	Rpt — не используется
<b>Ингибиторы интегразы</b>			
Ралтегравир	R — в стандартной дозе; ралтегравир — 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов	не рекомендуется сочетать в режимах лечения активного туберкулеза.  в режимах химиопрофилактики туберкулеза (1 раз в неделю) — стандартные дозы обоих препаратов
Долутегравир	R — в стандартной дозе; долутегравир — 50 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов	Долутегравир в дозе 50 мг 2 раза в сутки, Rpt — в стандартной дозе
Элвитегравир	R — не используется	Rb — не используется	Rpt — не используется
Биктегравир	R — не используется	Rb — не используется	Rpt — не используется
Каботегравир	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	Rpt — не используется

<b>Ингибиторы присоединения/слияния</b>			
Маравирик	R — в стандартной дозе; Маравирик — 600 мг 2 раза в сутки	При отсутствии ингибиторов протеазы маравирик — 600 мг 2 раза в сутки. При применении ингибиторов протеазы (кроме типранавира/ритонавира, фосампренавира/ритонавира) маравирик в дозе 150 мг 2 раза в сутки	маравирик — 600 мг 2 раза в день, Rpt — в стандартной дозе
Ленакапавир <sup>®</sup>	R — не используется	Rpt — не используется	Rpt — не используется
Фостемсавир <sup>®</sup>	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	Rpt — не используется

### **2.7. Химиотерапия туберкулеза при хирургическом лечении**

Общая длительность химиотерапии туберкулеза при хирургическом лечении определяется выбранным режимом химиотерапии: по режимам лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного туберкулеза не менее 6 месяцев (180 доз), по режимам МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулеза не менее 20 месяцев (600 доз), по короткому режиму МЛУ туберкулеза – не менее 12 месяцев (360 доз).

При планировании оперативного вмешательства (при наличии консультации торакального хирурга и согласия пациента на оперативное вмешательство) допускается продление фазы интенсивной терапии, но не более чем на 30 доз.

В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется фаза интенсивной терапии, длительность которой определяется врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь больным туберкулезом, но не менее:

- 60 доз ПТП (2 месяца) при лекарственно-чувствительном и моно- или полирезистентном туберкулезе;

- 180 доз ПТП (6 месяцев) при МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезе.

3. Вне зависимости от длительности химиотерапии в дооперационный период продолжительность лечения в послеоперационном периоде (с учетом возобновленной интенсивной фазы) должна соответствовать общей длительности химиотерапии (п.1), но составлять не менее:

- 90 доз ПТП (3 месяца) при лекарственно-чувствительном туберкулезе;

- 180 доз ПТП (6 месяцев) при туберкулезе с моно- или полирезистентностью МБТ;

- 180 доз ПТП (6 месяцев) при неизвестной лекарственной чувствительности МБТ;

- 360 доз ПТП (12 месяцев) при МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезе.

В случае установления диагноза туберкулёза (впервые в жизни или рецидива) по результатам диагностической операции необходимо проведение курса химиотерапии туберкулеза в соответствии с показанным режимом. Для определения мутаций резистентности МБТ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования операционного материала, в т.ч. данное исследование может быть проведено с гистопрепаратом (парафиновым блоком).

В случае проведения этапных реконструктивно-восстановительных операций пациентам с туберкулезом опорно-двигательного аппарата (эндопротезирование суставов и т.д.), получающим терапию по фазе продолжения, возобновления интенсивной фазы химиотерапии не требуется.

### **2.8. Оперативные вмешательства по поводу посттуберкулезных остаточных изменений**

Перед выполнением хирургического вмешательства с целью удаления посттуберкулезных остаточных изменений у лиц, состоящих под диспансерным наблюдением по поводу излеченного туберкулеза, или снятых с диспансерного наблюдения по завершению установленного срока наблюдения, или не состоявших под диспансерным наблюдением, предварительного проведения химиотерапии (химиопрофилактики) с применением противотуберкулезных лекарственных препаратов не требуется.

## Градации степеней активности туберкулезного процесса

Таблица 7

Степень	Характеристика
I степень	Затихший воспалительный процесс
II степень	Ограниченный активный туберкулез
III степень	Стабильный воспалительный процесс
IV степень	Воспалительные изменения с начинающимся прогрессированием
V степень	Остропрогрессирующий туберкулез

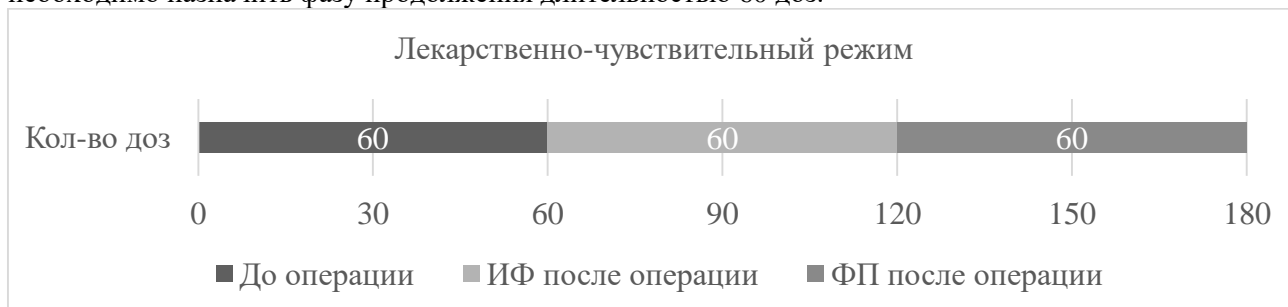
В случае отсутствия активности специфических воспалительных изменений или в случае определения 1-2 степени активности специфических воспалительных изменений в операционном материале, полученном в результате хирургического вмешательства с целью удаления посттуберкулезных остаточных изменений, проведения химиотерапии (химиопрофилактики) с применением противотуберкулезных лекарственных препаратов не требуется. Рекомендуется установить диспансерное наблюдение в III группе диспансерного наблюдения на срок не менее чем 12 месяцев.

В случае определения 3-5 степени активности специфических воспалительных изменений в операционном материале, полученном в результате хирургического вмешательства с целью удаления посттуберкулезных остаточных изменений, необходимо зарегистрировать случай как впервые выявленный или рецидив с проведением соответствующего курса химиотерапии туберкулеза.

### 2.9. Примеры определения сроков химиотерапии туберкулеза при оперативном вмешательстве

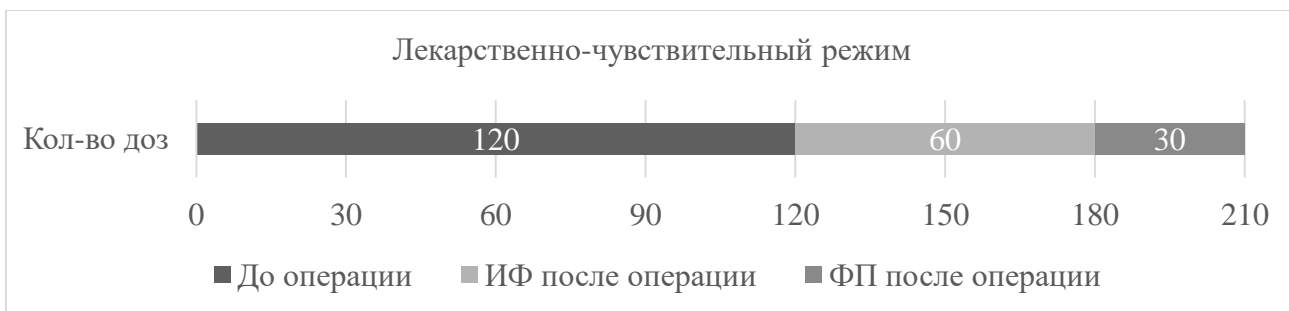
#### Пример №1

Пациент получил по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза 60 доз в интенсивной фазе, после чего ему была выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 60 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 120 доз из 180 общего курса (недостает 60 доз) и 60 доз из 90, положенных в послеоперационном периоде (недостает 30 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 60 доз.



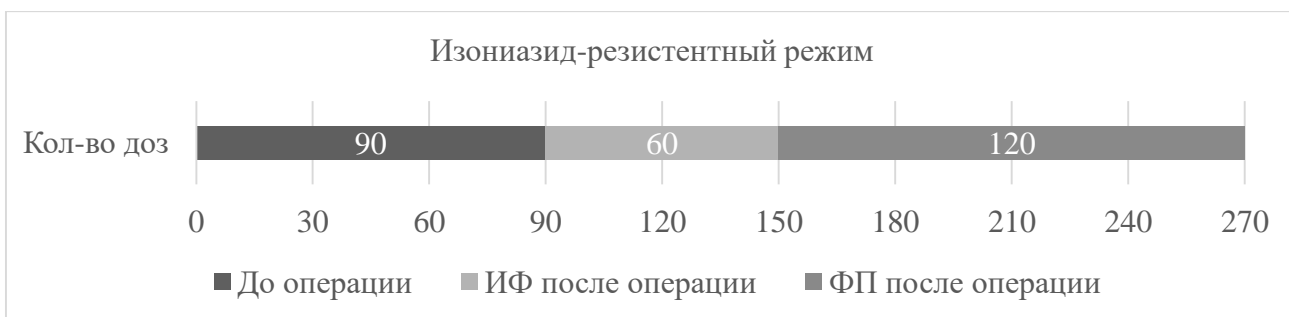
#### Пример №2

Пациент получил по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза 120 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 60 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 180 доз из 180 общего курса (недостает 0 доз) и 60 доз из 90, положенных в послеоперационном периоде (недостает 30 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 30 доз.



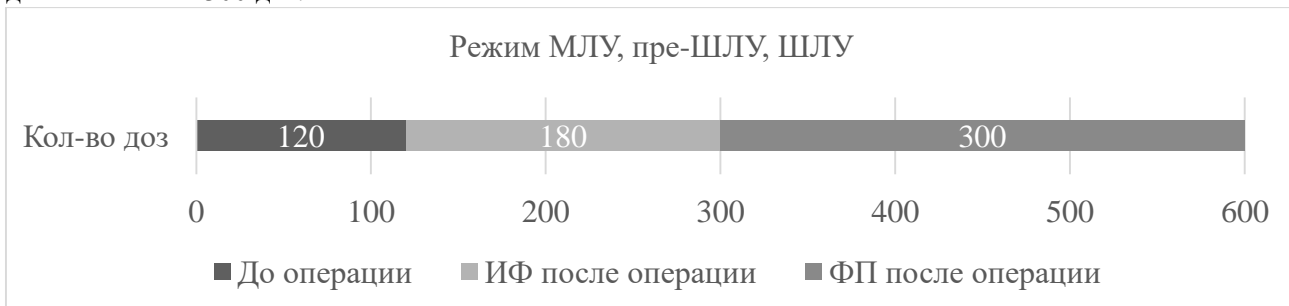
#### Пример №3

Пациент получил по режиму изониазид-резистентного туберкулеза с учетом моно- или полирезистентности МБТ 90 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 60 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 150 доз из 180 общего курса (недостает 30 доз) и 60 доз из 180, положенных в послеоперационном периоде (недостает 120 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 120 доз.



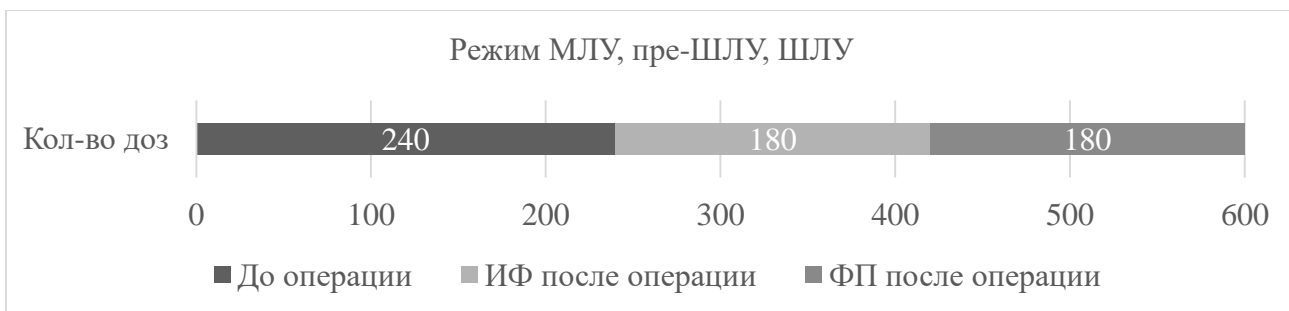
#### Пример №4

Пациент получил по режиму МЛУ туберкулеза 120 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 300 доз из 600 общего курса (недостает 300 доз) и 180 доз из 360, положенных в послеоперационном периоде (недостает 180 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 300 доз.



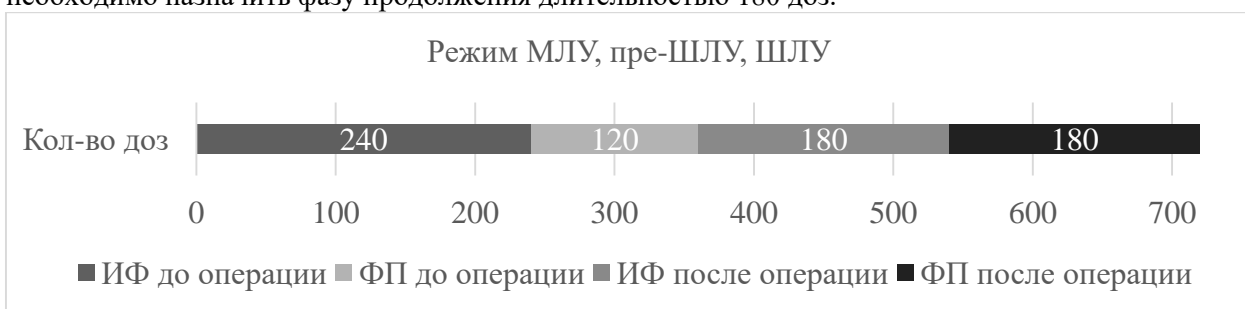
#### Пример №5

Пациент получил по режиму МЛУ туберкулеза 240 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 420 доз из 600 общего курса (недостает 180 доз) и 180 доз из 360, положенных в послеоперационном периоде (недостает 180 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 180 доз.



**Пример №6**

Пациент получил по режиму МЛУ туберкулеза 240 доз в интенсивной фазе и 120 доз в фазе продолжения, после чего пациенту выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 540 доз из 600 общего курса (недостает 60 доз) и 180 доз из 360, положенных в послеоперационном периоде (недостает 180 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 180 доз.



**Пример №7**

Пациент получил по короткому режиму МЛУ туберкулеза 90 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 270 доз из 360 общего курса (недостает 90 доз) и 180 доз из 360, положенных в послеоперационном периоде (недостает 180 доз). Для завершения курса химиотерапии необходимо назначить фазу продолжения длительностью 180 доз.





## **ЧАСТЬ 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И УЧЕТ ИСХОДОВ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **3.1. Общая часть**

Каждый курс химиотерапии туберкулеза должен быть зарегистрирован в Территориальном журнале регистрации больных туберкулезом. По окончании каждого курса химиотерапии определяется его исход. Исходы устанавливаются в соответствии с правилами назначения и проведения режимов химиотерапии.

Сведения решения об установленном исходе курса химиотерапии должны быть в течение 3-х рабочих дней представлены на рассмотрение ЦВВК для подтверждения и последующего внесения в Территориальный журнал регистрации больных туберкулезом по форме 03-ТБ/у и Контрольную карту лечения туберкулеза (ФРБТ).

### **3.2. Критерии оценки исхода курса химиотерапии туберкулеза, проводимого по I / II / III режиму**

Выделяют следующие варианты исходов для курсов химиотерапии туберкулеза, проводимых по I, II или III режиму:

#### **1. ЭФФЕКТИВНЫЙ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ**

Исход “Эффективный курс химиотерапии” определяется по одному из 3 критериев подтверждения. Регистрируется тот вариант исхода, который установлен первым.

##### **А. Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты**

Условия для установления:

- из образца мокроты, собранного до начала курса, был получен положительный результат микроскопии мокроты;
- получены все назначенные дозы противотуберкулезных препаратов;
- к концу курса отсутствуют клинические и рентгенологические признаки активного туберкулеза, требующие проведения пациенту повторного курса химиотерапии;
- к концу курса есть как минимум 2 отрицательных результата микроскопии мокроты - на 5 месяце и в конце лечения.

##### **Б. Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты**

Условия для установления:

- из образца мокроты, собранного до начала курса, был получен положительный результат посева;
- получены все назначенные дозы противотуберкулезных препаратов;
- к концу курса есть как минимум 2 отрицательных результата посева мокроты, сданных на 5 месяце и в конце лечения.

##### **В. Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически**

Условия для установления (1)

- из образца мокроты, собранного до начала курса, были получены отрицательные результаты микроскопии и посева;
- получены все назначенные дозы противотуберкулезных препаратов;
- имеется положительная клинико-рентгенологическая динамика;
- к концу курса отсутствуют клинические и рентгенологические признаки активного туберкулеза, требующие проведения пациенту повторного курса химиотерапии;
- к концу курса имеются отрицательные результаты микроскопии и посева мокроты.

Условия для установления (2)

- из образца мокроты, собранного до начала курса, были получены положительные результаты микроскопии и (или) посева;
- получены все назначенные дозы противотуберкулезных препаратов;
- имеется положительная клинико-рентгенологическая динамика;
- к концу курса отсутствуют клинические и рентгенологические признаки активного туберкулеза, требующие проведения пациенту повторного курса химиотерапии;
- нет необходимого числа отрицательных результатов микроскопии и (или) посева мокроты, сданных на 5 месяце и в конце лечения.

Условие для установления (3)

- случаи эффективного лечения больных туберкулезом внелегочной локализации.

## 2. НЕЭФФЕКТИВНЫЙ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ

Исход “Неэффективный курс химиотерапии” определяется по одному из 4 критериев подтверждения. Регистрируется тот вариант исхода, который установлен первым.

### **А. Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты**

Условие для установления

- сохраняется или появляется положительный результат микроскопии мокроты на 5 месяце лечения или позже.

### **Б. Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты**

Условие для установления (1)

- сохраняется или появляется положительный результат посева мокроты, собранной на 5 месяце лечения или позже.

### **В. Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически**

Условия для установления (1)

- имеются отрицательные результаты микроскопии и посева мокроты;
- имеются четкие клинико-рентгенологические признаки прогрессирования туберкулеза на 5 месяце лечения или позже.

Условие для установления (2)

- курс химиотерапии продолжается свыше одного года.

Условие для установления (3)

- случаи неэффективного лечения больных туберкулезом внелегочной локализации.

### **Г. Перерегистрация на IV / V режим химиотерапии туберкулеза в связи с выявлением (риском) устойчивости к рифампицину / МЛУ / ШЛУ («Выявлена МЛУ»)**

Условия для установления риска МЛУ (1)

- отрицательная клинико-рентгенологическая динамика после контролируемого приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов при отсутствии результатов теста на лекарственную чувствительность микобактерии туберкулеза;
- нет других причин неэффективности лечения;
- обеспечена приверженность больного к лечению.

Условия для установления риска МЛУ (2)

- сохраняется или появляется бактериовыделение после контролируемого приема не менее 60 суточных доз в отсутствие результатов теста на лекарственную чувствительность микобактерии туберкулеза;
- нет других причин неэффективности лечения;
- обеспечена приверженность больного к лечению.

Условия для установления риска МЛУ (3)

- наличие ВИЧ-инфекции у больного;
- отрицательная клинико-рентгенологической динамика после контролируемого лечения в отсутствие результатов теста на лекарственную чувствительность микобактерии туберкулеза вне зависимости от количества принятых доз (контрольные сроки - прием 14/21 доз противотуберкулезных препаратов);

Условие для установления (4)

- установление лекарственной устойчивости к рифампицину при сохраненной или неизвестной чувствительности к другим противотуберкулезным препаратам;

Условие для установления (5)

- установление множественной или широкой лекарственной устойчивости возбудителя;

## 3. УМЕР

Исход “Умер” определяется по одному из 2 критериев подтверждения.

### **А. Умер от туберкулеза**

Условия для установления:

- смерть больного наступила в период лечения;
- туберкулез являлся причиной смерти.

### **Б. Умер от других причин**

Условия для установления:

- смерть больного наступила в период лечения;
- туберкулез не являлся причиной смерти.

#### 4. ВЫБЫЛ

Условия для установления (1):

- больной выехал за пределы Российской Федерации;
- окончательный исход курса неизвестен.

Условия для установления (2):

- больной переведен под наблюдение в другое ведомство, *которое не ведет ФРБТ*;
- окончательный исход курса неизвестен.

#### 5. ПРЕРЫВАНИЕ

Условие для установления (1):

- прерывание курса химиотерапии на 2 и более месяца.

Условия для установления (2):

- больной выехал из Санкт-Петербурга или переведен под наблюдение в другое ведомство, например, ФСИН;
- по сведениям, имеющимся в ФРБТ, продолжение курса химиотерапии в другом регионе (ведомстве) не начато спустя 2 месяца после приема последней дозы противотуберкулезных препаратов.

#### 6. ДИАГНОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА СНЯТ

Условия для установления:

- диагноза туберкулеза отменен.
- повторный курс химиотерапии не был начат.

### 3.3. Критерии оценки исхода курса химиотерапии туберкулеза, проводимого по IV / V режиму

Выделяют следующие варианты возможных исходов для курсов химиотерапии туберкулеза, проводимых по IV или V режиму:

#### 1. ЭФФЕКТИВНЫЙ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ

Исход “Эффективный курс химиотерапии” определяется по одному из 2 критериев подтверждения. Регистрируется тот вариант исхода, который установлен первым.

##### **А. Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением**

Условия для установления

- имеется бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза с устойчивостью как минимум к рифампицину до начала курса химиотерапии;
- имеется не менее 3 (трех) отрицательных результатов культуральной диагностики из образцов мокроты, взятых с интервалом не менее 30 дней *после завершения интенсивной фазы лечения*.
- наличие клинико-рентгенологических признаков излечения пациента.

##### **Б. Эффективный курс химиотерапии с клинико-рентгенологическим подтверждением**

Условия для установления

- наличие клинико-рентгенологических признаков эффективного излечения пациента;
- невозможно зарегистрировать исход «эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением».

#### 2. НЕЭФФЕКТИВНЫЙ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ

Условие для установления (1)

- прием противотуберкулезных препаратов прекращен вследствие побочных реакций и не возобновлен в течении 14 дней.

Условие для установления (2)

- выявлена лекарственная устойчивость к рифампицину и фторхинолону при лечении по IV режиму химиотерапии туберкулеза.

Условие для установления (3)

- сохраняется или появляется бактериовыделение на 8 месяце лечения или позже.

#### Условие для установления (4)

- явные клинико-рентгенологические признаки прогрессирования туберкулеза (риск ШЛУ).

### 3. ПРОДОЛЖАЕТ ЛЕЧЕНИЕ

#### Условия для установления

- текущий курс химиотерапии продолжается более 2 лет;
- отсутствуют условия для установления другого исхода химиотерапии.

### 4. УМЕР

Исход “Умер” определяется по одному из 2 критериев подтверждения.

#### **А. Умер от туберкулеза**

#### Условия для установления:

- смерть больного наступила в период лечения;
- туберкулез являлся причиной смерти.

#### **Б. Умер от других причин**

#### Условия для установления:

- смерть больного наступила в период лечения;
- туберкулез не являлся причиной смерти.

### 5. ВЫБЫЛ

#### Условия для установления (1):

- больной выехал за пределы Российской Федерации;
- окончательный исход курса неизвестен.

#### Условия для установления (2):

- больной переведен под наблюдение в другое ведомство, *которое не ведет ФРБТ*;
- окончательный исход курса неизвестен.

### 6. ПРЕРЫВАНИЕ

#### Условие для установления (1):

- прерывание курса химиотерапии на 2 и более месяца.

#### Условия для установления (2):

- больной выехал из Санкт-Петербурга;
- по сведениям, имеющимся представляемым в ФРБТ, продолжение курса химиотерапии в другом регионе (ведомстве) не начато спустя 2 месяца после контролируемого приема последней дозы противотуберкулёзных препаратов.

### 7. ДИАГНОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА СНЯТ

#### Условия для установления (1):

- диагноза туберкулеза отменен.
- повторный курс химиотерапии не был начат.

#### Условие для установления (2):

- курс химиотерапии ранее был зарегистрирован необоснованно (повторная регистрация ранее зарегистрированного курса химиотерапии, ошибочная регистрация, регистрация повторного курса химиотерапии не начатого в течении 2-х месяцев, другое).

## **ЧАСТЬ 4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, МОНИТОРИНГ И КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **4.1. Принципы управления неблагоприятными побочными реакциями**

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

2. Большинство неблагоприятных побочных реакций проявляются преимущественно клиническими симптомами, в связи с чем при проведении химиотерапии важен ежедневный контроль жалоб пациента и физикальных симптомов. Для диагностики неблагоприятных реакций используют также лабораторные и инструментальные методы исследования, проводимые регулярно в ходе химиотерапии и «по требованию», при развитии симптомов неблагоприятной побочной реакции.

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

4. Большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии.

5. Так как пациенты получают комбинацию лекарственных препаратов, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию.

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

7. 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.

8. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и антибиотиков.

9. Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (уролога, акушера-гинеколога, хирурга, оториноларинголога, офтальмолога, гастроэнтеролога, невролога, эндокринолога, кардиолога, терапевта, травматолога-ортопеда, онколога, инфекциониста, стоматолога, врача общей практики, пульмонолога, клинического фармаколога, психиатра, нарколога, психолога и др.).

### **4.2. Общий алгоритм мероприятий по предупреждению, мониторингу и коррекции неблагоприятных побочных реакций**

1. Тщательный сбор общего и фармакологического анамнеза <\*>, обследование пациента перед началом химиотерапии.

<\*> Фармакологический анамнез – это совокупность сведений о принимаемых больным лекарственных средствах, способах их введения, дозах, эффективности, нежелательных лекарственных реакциях, признаках непереносимости, лекарственной зависимости, нежелательных лекарственных взаимодействиях и наличии факторов риска развития побочных эффектов.

2. Оценка индивидуального риска развития неблагоприятных побочных реакций.

3. Формирование режима и подбор доз препаратов с учетом возраста, массы тела, факторов риска, сопутствующей патологии.

4. Обучение пациента правилам приема лекарственных препаратов и способам самоконтроля самочувствия на фоне приема лекарственных препаратов.

5. Назначение терапии сопровождения (препаратов для коррекции сопутствующей патологии и медикаментозной профилактики побочного действия препаратов) с учетом лекарственных взаимодействий и принципа минимизации лекарственной нагрузки.

6. Определение индивидуальной схемы мониторинга побочных реакций в процессе химиотерапии.
7. Выявление неблагоприятных побочных реакций.
8. Незамедлительная отмена препарата, вызвавшего неблагоприятную побочную реакцию 3-4 степени токсичности, в том числе угрожающей жизни пациента.
9. Незамедлительная отмена всех препаратов, в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций 3-4 степени токсичности, в том числе угрожающих жизни пациента, если выявить препарат, вызвавший реакцию затруднительно.
10. Исключение и устранение других возможных причин (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать проявления подобным неблагоприятным побочным реакциям.
11. Устранение неблагоприятных побочных реакций по стандартным схемам (коррекцию неблагоприятных побочных реакций 1-2 степени токсичности проводить без отмены препарата и/или схемы терапии).
12. Отмена препарата, который стал причиной неустранимой неблагоприятной реакции.
13. После устранения неблагоприятной реакции возобновление приема отмененного препарата проводить в суточной дозе не ниже терапевтической. Не возобновлять прием препарата - виновника неблагоприятных побочных реакций, если это не повредит лечению, а также при рецидиве неблагоприятной побочной реакции 3-4 степени.
14. При необходимости должна быть проведена консультация клинического фармаколога.

#### 4.2. Градация токсичности терапии по клиническим симптомам

Таблица 8

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ЦНС	Полная бодрость и включение	Нарушения концентрации или памяти	Легкая спутанность сознания или сон < 50% бодрствования	Дезориентация в течение > 50% времени бодрствования	Кома и/или судороги
Периферическая полиневропатия	Отсутствует	Постоянный легкий дискомфорт, не требующий терапии	Постоянный умеренный дискомфорт, не сопровождающийся выпадением глубоких сухожильных рефлексов	Постоянный сильный дискомфорт устойчивый к НПВП, сопровождающийся выпадением имевшихся ранее глубоких сухожильных рефлексов	Инвалидизирующий дискомфорт, не реагирующий на применение наркотических анальгетиков
Лихорадка, связанная с препаратом	Отсутствует	<38°C	38°C-40°C	>40°C	Лихорадка с гипотонией
Озноб	Отсутствует	Легкой-средней тяжести	Выраженный	Потрясающий озноб < 2 час	Потрясающий озноб > 2 час
Кожные реакции	Без изменений	Эритема	Сухое шелушение, везикулы, зуд	Влажное шелушение, язвочки	Экسفоллиативный дерматит, некроз,

					требующий хирургии
Аллергические реакции	Без изменений	Отек	Бронхоспазм без необходимости в парентеральной терапии	Бронхоспазм, необходимость в парентеральной терапии	Анафилаксия
Афтозный стоматит	Отсутствует	Не влияет на повседневную активность	Значительно нарушает речь и прием пищи	Невозможность принимать пищу, похудание	Невозможность пить, требует в/в введения жидкости
Тошнота и рвота	Без изменений	Тошнота	Транзиторная рвота	Рвота, требующая терапии	Неукротимая рвота
Диарея	Без изменений	Транзиторная < 2 дней	Транзиторная > 2 дней	Непереносимая, требующая терапии	Кровянистый стул, обезвоживание
Запор	Без изменений	Легкий	Средней тяжести, требует терапии	Вздутие живота	Вздутие живота и рвота

### Градация токсичности терапии по лабораторным показателям

Таблица 9

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Гемоглобин (г/л)</b>	$\geq 95$	80-94	70-79 <sup>2</sup>	65-69	< 65
<b>Лейкоциты (1000/мм<sup>3</sup>)</b>	$\geq 3.0$	2.0-3.0	1.5-2.0	1.0-1.5	< 0.5
<b>Нейтрофилы (1000/мм<sup>3</sup>)</b>	$\geq 1.5$	1.0-1.5	0.75-0.99	0.5-0.74	< 25
<b>Тромбоциты (1000/мм<sup>3</sup>)</b>	$\geq 100$	75-99	50-74	25-49	<25
<b>Билирубин</b>	< 1.1 x ВГН <sup>1</sup>	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.5 x ВГН	2.5-5 x ВГН	> 5 x ВГН
<b>АЛТ, АСТ</b>	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
<b>Щелочная фосфатаза</b>	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
<b>Амилаза</b>	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.0 x ВГН	2.0-5 x ВГН	> 5 x ВГН или клиника панкреатита

<b>Креатинин сыворотки</b>	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	> 1.5-3.0 x ВГН	3.1-6.0 x ВГН	> 6.0 x ВГН
<b>Протеинурия (г/сутки)</b>	0.-0.25	0.25-1.0	1.1-2.5	>= 2.5	Нефротический синдром
<b>Гематурия</b>	Без изменений	Микрогематурия	Макрогематурия	Макрогематурия + сгустки	Обструктивная нефропатия

<sup>1</sup>ВГН – верхняя граница нормы

<sup>2</sup>Прекратить прием препаратов Линезолид, Рифабутин, Изониазид при снижении гемоглобина менее 80 г/л

### 4.3. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций

#### 1. Перед началом химиотерапии туберкулеза должно быть выполнено:

- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- исследование уровня мочевой кислоты в крови;
- исследование уровня тиреотропного гормона в крови (перед назначением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората);
- исследование уровня калия крови (перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ);
- исследование уровня альбумина в крови (перед назначением деламанида)
- регистрация электрокардиограммы;
- осмотр врачом-офтальмологом (перед назначением этамбутола, линезолида);
- осмотр врачом-оториноларингологом и аудиограмма (перед назначением канамицина, амикацина, капреомицина);
- осмотр врачом-неврологом (перед назначением линезолида);
- уточнение сопутствующих заболеваний у пациента с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью;
- консультация врача-специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии;
- оценка индивидуального риска развития неблагоприятных побочных реакций.

#### 2. Во время проведения химиотерапии должно быть выполнено:

- контроль жалоб пациента и физикальных симптомов (ежедневно);
- общий (клинический) анализ крови развернутый (в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения - 1 раз в 3 месяца);
- общий (клинический) анализ мочи (в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения - 1 раз в 3 месяца);
- анализ крови биохимический общетерапевтический (в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения - 1 раз в 3 месяца);
- исследование уровня мочевой кислоты в крови (ежемесячно при назначении пиразинамида);
- исследование уровня тиреотропного гормона в крови (при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората каждые 2 месяца);
- исследование уровня калия крови (при назначении режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ ежемесячно);
- аудиограмма (ежемесячно);
- регистрация электрокардиограммы с расчетом интервала QT (ежемесячно).
- ультразвуковое исследование (при наличии жалоб и/или сопутствующей хронической патологии).



## ЧАСТЬ 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЗЕ

### 5.1. Общая информация

Патогенетическая терапия пациентов с туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств, воздействующих на состояние различных систем организма больного туберкулезом. В зависимости от того, на каком этапе лечения назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на коррекцию нарушений, обусловленных специфическим процессом, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса. При назначении патогенетического лечения следует помнить, что оно:

- назначается только вместе с химиотерапией;
- индивидуально, поэтому необходимо учесть особенности макроорганизма, что требует иногда проведения дополнительных лабораторных исследований.

### 5.2. Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза органов дыхания

Таблица 10

МНН	Разовая, суточная доза	Курсовой прием	Показания
Интерферон гамма человеческий рекомбинантный	П/к, в/м: 500 тыс. МЕ-1 р/с е/дн или через день.	Курс лечения – 1–3 месяца. Возможно повторить через 1–2 месяца.	В интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений и/или заживление деструкций, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением ВИЧ-инфекции и аутоиммунных заболеваний.
Преднизолон	Внутрь: начальная доза 20–30 мг в сутки. В течение 5–7 дней. Лечение прекращают медленно, постепенно снижая дозу по 5 мг в течение 7–10 дней.	Курс лечения зависит от исходной дозы и длительности применения каждой дозы.	В интенсивную фазу после двух недель приема противотуберкулезных препаратов соответствующего режима при: – наличии плеврита, перикардита, асцита и их сочетании (полисерозита); – туберкулезе ЦНС, милиарном туберкулезе; – сочетании указанных состояний.
Сурфактант	Ингаляции: 25 мг–1 р/с, первые 2 недели по 5 р/нед, затем 6 недель – 3 р/нед.	Курс – 8 недель (28 ингаляций).	Распространенный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких, с формированием крупных (более 4 см) и/или множественных (более 2-х) деструкций, казеозной пневмонии.
Глутамилцистеинилглицин динатрия	В/м: 60 мг–1 раз/с – 10 дней е/дн, затем 60 мг–1 р/с через день – 20 дней.	Курс 20 инъекций, возможен повторный курс ч/з 1–6 мес.	При риске и развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты. Преимущественно в интенсивную фазу.
Натрия тиосульфат	В/в: 10 мл 30% р-ра.	Курс – 1 месяц, возможен повторный курс в фазе продолжения.	Независимо от клинической формы и сопутствующей патологии в начале интенсивной фазы при: – тяжелом течении туберкулезного процесса; – выраженном интоксикационном синдроме. В фазу продолжения, как антиоксидант, для ускорения репаративных процессов и уменьшения объема остаточных посттуберкулезных изменений. Препарат обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим и антиоксидантным действием.