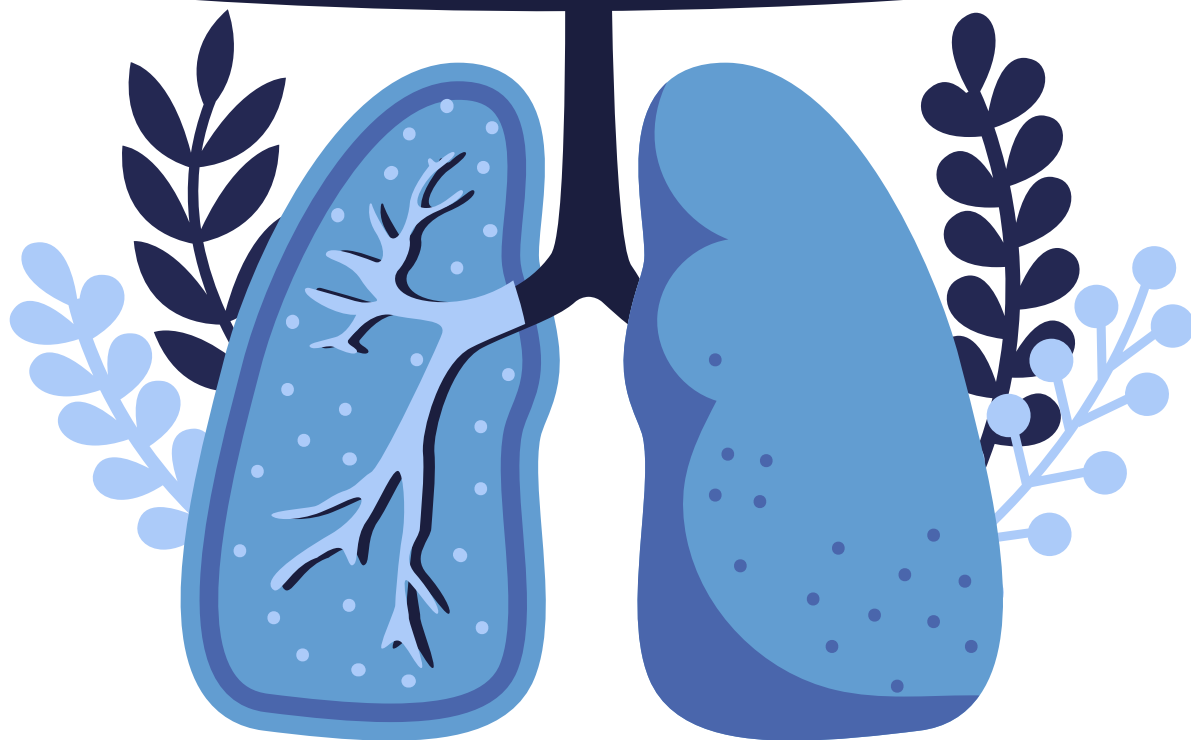




САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ СПРАВОЧНИК «ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ»



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач СПб ГБУЗ ГПТД
Главный внештатный специалист фтизиатр
Комитета по здравоохранению
Пантелеев А.М.



28.05.2024 г

Санкт-Петербургский региональный справочник «Лечение туберкулеза у взрослых» разработан Городским Организационно-методическим отделом фтизиатрической службы Санкт-Петербурга на основе действующих Федеральным клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых, 2022». Рекомендован для использования врачами-фтизиатрами медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия» на территории Санкт-Петербурга.

Справочник утвержден на заседании Постоянной рабочей группы при Городском Организационно-методическом отделе фтизиатрической службы Санкт-Петербурга №6 от 17.05.2024.

Оглавление

Список сокращений.....	4
Аббревиатура противотуберкулезных и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью	4
Определения.....	5
Общие принципы химиотерапии туберкулеза.....	6
ЧАСТЬ 1. ВЫБОР И УЧЕТ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	7
1.1. Алгоритм выбора режима химиотерапии туберкулеза на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя.....	7
1.2. Кодирование режимов химиотерапии в целях мониторинга	7
1.3. Риск МЛУ/пре-ШЛУ ТБ.....	8
ЧАСТЬ 2. НАЗНАЧЕНИЕ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА	9
2.1. Принципы подбора противотуберкулезных препаратов.....	9
2.3. Иерархия активности противотуберкулезных препаратов в химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.....	10
2.3. Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов.....	10
2.4. Проникновение противотуберкулезных препаратов через гематоэнцефалический барьер ...	11
2.5. Комбинации ПТП, длительность их приема для соответствующих режимов химиотерапии туберкулеза	12
2.6. Применение бедаквилина, деламанида и клофазимида	17
2.7. Правила дозирования противотуберкулезных препаратов	18
2.8. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и рифампицином/рифабутином/рифапентином	19
2.9. Химиотерапия туберкулеза при хирургическом лечении.....	20
2.10. Оперативные вмешательства по поводу посттуберкулезных остаточных изменений.....	21
2.11. Степени активности туберкулезного процесса	21
2.12. Примеры определения сроков химиотерапии туберкулеза при оперативном вмешательстве	22
ЧАСТЬ 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И УЧЕТ ИСХОДОВ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА	24
3.1. Общая часть.....	24
3.2. Критерии оценки исхода курса химиотерапии туберкулеза, проводимого по I / II / III режиму.....	24
3.3. Критерии оценки исхода курса химиотерапии туберкулеза, проводимого по IV / V режиму	27
ЧАСТЬ 4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, МОНИТОРИНГ И КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА	28
4.1. Принципы управления неблагоприятными побочными реакциями	28
4.2. Общий алгоритм мероприятий по предупреждению, мониторингу и коррекции неблагоприятных побочных реакций.....	29

4.3. Градация токсичности терапии по клиническим симптомам	30
4.4. Градация токсичности терапии по лабораторным показателям	31
4.5. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций.....	32
4.6. Особенности применения препарата линезолид с учетом патологии органов зрения	33
ЧАСТЬ 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЗЕ	34
5.1. Общая информация.....	34
5.2. Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза органов дыхания.....	34
ЧАСТЬ 6. ПРИЛОЖЕНИЯ К СПРАВОЧНИКУ	35
6.1. Краткий городской стандарт обследования на туберкулез микробиологическими и молекулярно-генетическими методами	35
6.2. Калькулятор доз (в формате электронного файла Excel)	36

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГН	верхняя граница нормы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
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

Am	амикацин
Bq	бедаквилин
Cfz	клофазимин
Cm	капреомицин
Cs	циклосерин
Dlm	деламамид
E	этамбутол
Eto	этионамид
H	изониазид
Imp	имипенем + циластатин
Km	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mfx	моксифлоксацин
Mp	меропенем
PAS	аминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
Rb	рифабутин
P	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) – формы туберкулеза, характеризующиеся поражением двух и более органов и (или) поражением трех и более сегментов легких. Термин используется при принятии тактических решений в составлении схемы лечения.

Ограниченные формы туберкулеза (ограниченный туберкулез) – формы туберкулеза, характеризующиеся поражением одного органа и (или) поражением менее трех сегментов легких. К ограниченным формам туберкулеза 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 в доступной для него форме 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 ¹	H ²	Режим изониазид-резистентного туберкулеза
Lfx и Mfx ³	R	Режим МЛУ туберкулеза
Lzd и Bq	R и Lfx и/или Mfx ⁴	Режим пре-ШЛУ туберкулеза
-	R и Lfx и/или Mfx и Lzd и/или Bq	Режим ШЛУ туберкулеза

¹Перед регистрацией режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза необходимо подтверждение чувствительности к рифампицину посевом или результатами двукратного молекулярно-генетического исследования (в том числе при получении отрицательного результата повторных молекулярно-генетических исследований).

²При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину, полученных разными методами, и при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к фторхинолонам пациенту следует назначать режим пре-ШЛУ туберкулеза.

³Только при подтвержденной лекарственной чувствительности к лекарственным препаратам группы фторхинолонов.

⁴Режим пре-ШЛУ туберкулеза назначается, в том числе, и при неизвестной лекарственной чувствительности к лекарственным препаратам группы фторхинолонов.

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 ¹	-	II
Режим МЛУ туберкулеза	Предполагаемая устойчивость к R	IV-э
	Подтвержденная устойчивость к R	IV-г
Режим пре-ШЛУ туберкулеза ²	-	V
Режим ШЛУ туберкулеза ³	-	V

¹При подтверждении лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду из образца биологического материала, полученного до начала лечения, пациенту, получавшему лекарственно-чувствительный режим химиотерапии, назначается режим изониазид-резистентного туберкулеза, но перерегистрация на режим изониазид-резистентного туберкулеза при этом не требуется.

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

³При подтверждении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, и фторхинолону, и линезолиду, и (или) бедаквилину из образца биологического материала, полученного до начала лечения по режиму пре-ШЛУ туберкулеза, выполняется коррекция комбинации ПТП, но перерегистрация на режим ШЛУ туберкулеза не требуется.

1.3. Риск МЛУ/пре-ШЛУ ТБ

МЛУ/пре-ШЛУ ТБ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. Если определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП невозможно, то предположить наличие МЛУ МБТ у больного туберкулезом можно по данным анамнеза. Для этого необходимо определить отношение больного к группам риска МЛУ/пре-ШЛУ ТБ. В случае выявления у пациента риска МЛУ/пре-ШЛУ ТБ химиотерапия проводится по режиму, соответствующему группе риска.

К группам риска МЛУ-ТБ относятся:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ туберкулезом;
- больные туберкулезом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза по I-III режиму химиотерапии (сохранение чувствительности МБТ при контрольных исследованиях в ходе лечения не является основанием для перевода пациента на МЛУ-режим химиотерапии);
- 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, получающие лечение по I-III режимам химиотерапии, с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса (после приема 90 суточных доз ПТП), а также при сохранении или появлении бактериовыделения (после приема 60 суточных доз ПТП) на фоне контролируемого лечения (замедленная клинико-рентгенологическая динамика с сохранением чувствительности МБТ при контрольных исследованиях в ходе лечения не является основанием для перевода пациента на МЛУ-режим химиотерапии).

К группам риска пре-ШЛУ ТБ относятся:

- заболевшие из достоверного контакта с больным пре-ШЛУ ТБ;
- больные туберкулезом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза по IV режиму химиотерапии;
- больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к комбинации основных препаратов – изониазиду, рифампицину – в сочетании с фторхинолонами;
- больные, получающие лечение по IV режимам химиотерапии, с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса (после приема 90 суточных доз ПТП), а также при сохранении или появлении бактериовыделения (после приема 60 суточных доз ПТП) на фоне контролируемого лечения (требуется повторное исследование МБТ на резистентность к фторхинолонам).

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, непрерывном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их (бактерицидный эффект) в организме пациента. 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.

6. Недопустимо частичное, поочередное назначение противотуберкулезных препаратов в схему лечения, в том числе «дробное» введение с последующим увеличением до терапевтической дозы с целью проверки переносимости пациентом противотуберкулезной терапии.

7. В случае расхождения результатов ТЛЧ, стоит руководствоваться наиболее широким спектром устойчивости при подборе противотуберкулезных препаратов в связи с возможными скрытыми мутациями или невозможностью тест-системы идентифицировать альтернативные мутации, вызывающие резистентность.

8. Лечение туберкулезного менингита эффективнее всего назначать, опираясь не только на ТЛЧ, но и на знание свойств ПТП по проникновению сквозь гематоэнцефалический барьер (Таблица 6).

9. Преимущество отдается однократному и одномоментному в течение дня применению противотуберкулезного препарата. По решению врачебной комиссии возможно дробное назначение противотуберкулезных препаратов.

2.2. Основные противотуберкулезные препараты и их активность в отношении МБТ

Таблица 3

Противотуберкулезный препарат	Действие препарата на МБТ
Изониазид	Бактерицидное
Рифампицин	Бактерицидное
Бедаквилин	Бактерицидное

Противотуберкулезный препарат	Действие препарата на МБТ
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
Канамицин	Бактерицидное
Клофазимин	Бактерицидное

2.3. Иерархия активности противотуберкулезных препаратов в химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза

Таблица 4

Bq> Lzd> Fq> Cs> Dlm> Cfz¹> E> Z> Am/Cm> Imp/Mp> Pto/Eto> PAS> Trp> Km

¹Клофазимин занимает одну из ведущих позиций 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 <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиоамидам (этионамид, протионамид). Возможна перекрестная резистентность с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом
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	Амикацин и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность. Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в <i>rfs</i> гене. Стрептомицин имеет низкую перекрестную резистентность с амикацином, канамицином и капреомицином.

Препараты	Перекрестная резистентность
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.
Бедаквилин	Обладает частичной перекрестной резистентностью с клофазимином

2.4. Проникновение противотуберкулезных препаратов через гематоэнцефалический барьер

Таблица 6

Препарат	Проникновение через ГЭБ, %
Изониазид	90-95
Рифампицин	10-20
Пиразинамид	95-100
Этамбутол	10-30
Стрептомицин	10-20
Протионамид	80-90
Циклосерин	80-90
Фторхинолоны	70-80
Бедаквилин	0-10
Линезолид	80-100
ПАСК	10-25
Меропенем / Имипенем	15-20
Деламанид	Недостаточно данных (потенциально высокий)
Претоманид	Потенциально высокий
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	Недостаточно данных
Клофазимин	Недостаточно данных (потенциально высокий)

2.5. 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 7

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность (месяцы)	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 (I)	Фаза интенсивной терапии	Курс химиотерапии у больного с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза	2 ¹	4	H R/Rb Z E [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Повторные курсы химиотерапии	3 ¹	4	H R/Rb Z E [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
	Фаза продолжения терапии ²	Больным с впервые выявленным туберкулезом при ограниченном процессе с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии	4	2	H R/Rb/P [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/P 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/P Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
		Больным, ранее получавшим химиотерапию туберкулеза, (рецидив туберкулёза и прочие случаи повторного	5	3	H R/Rb/P Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность (месяцы)	Число ПТП в комбинации	Последовательность выбора ПТП, включая препараты резерва, при составлении комбинации с учетом результатов ТЛЧ и установленных противопоказаний к применению
		лечения) вне зависимости от распространенности процесса			
		Больным генерализованным туберкулезом, а также больным костно-суставным туберкулезом	7-9 (в зависимости от кол-ва доз в интенсивной фазе до общего срока терапии 12 месяцев)	3	H R/Rb/P Z [E] [Lfx/Mfx/Sfx] [Pto/Eto]
Режим изониазид-резистентного туберкулеза (II)	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	3 ³	4	R/Rb Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] ⁶
	Фаза продолжения терапии ²	Курс химиотерапии туберкулеза у больного с впервые в жизни установленным диагнозом	3	4	R/Rb/P Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] ⁶
		Повторные курсы химиотерапии	5	4	R/Rb/P Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] ⁶
		Больным туберкулезом с замедленной клиничко-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/P Z E Lfx/Mfx/Sfx [Am/Cm] [Pto/Eto] [Km] ⁶
Режим МЛУ туберкулеза (IV)	Фаза интенсивной терапии	Общее правило	8 ⁴	5	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx ⁷ Cs/Trd Dlm [E] [Z] [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Km] ⁶
		При лечении распространенной формы туберкулеза, а также при повторном курсе химиотерапии после неэффективного курса	8 ⁴	6	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx ⁷ Cs/Trd Dlm E [Z] [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Km] ⁶

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

Режим	Фаза	Дополнительное условие	Длительность (месяцы)	Число ПТП в комбинации	Последовательность выбора ПТП, включая препараты резерва, при составлении комбинации с учетом результатов ТЛЧ и установленных противопоказаний к применению
		При невозможности создания схемы из 6 ПТП	8 ⁵	5	Bq или Lzd Dlm Cs/Trd E Z [Lfx/Mfx] ⁷ [Am/Cm] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp] [Km] ⁶ [Cfz] ⁸
	Фаза продолжения терапии ²	Общее правило	12	4	Lzd Cs/Trd E Z [Lfx/Mfx] ⁷ [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Cfz] ⁸
		При невозможности создания схемы из 4 ПТП	12	3	Lzd Cs/Trd E [Lfx/Mfx] ⁷ [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp] [Cfz] ⁸

¹Решением 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 клинко-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 клинко-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 клинко-рентгенологической динамике.

²В 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.

³Решением 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.

⁴Длительность интенсивной фазы по режиму МЛУ туберкулеза может быть увеличена на срок получения 2 отрицательных посевов подряд с интервалом не менее 30 дней, но не более 12 месяцев.

⁵Длительность интенсивной фазы по режимам пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулеза может быть увеличена на срок получения 4 отрицательных посевов подряд с интервалом не менее 30 дней, но не более 12 месяцев.

⁶Канамицин (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.

⁷Выбор 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 моксифлоксаина. При доказанной лекарственной чувствительности МБТ к высокой концентрации моксифлоксаина, 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.

⁸Клоfazимин 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).

2.6. Применение бедаквилина, деламанίδα и клофазимина

БЕДАКВИЛИН сегодня является основой схем терапии пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза и неоднократно доказал свою высокую эффективность в клинических и наблюдательных исследованиях. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым названием «Сиртуро» №ЛП-002281 от 22.10.2013. Препарат включен в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Важнейшим условием при назначении бедаквилина является соблюдение полного курса терапии. Бедаквилин назначают внутрь на 6 месяцев (24 недели) по решению врачебной комиссии. Взрослым (≥ 18 лет), по 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3-й по 24-ю неделю) по 200 мг 3 раза в неделю (перерывы ≥ 48 ч между приемами) на протяжении последующих 22 недель (в суммарной дозе 600 мг в неделю).

Бедаквилин выводится из организма главным образом через кишечник. В клинических исследованиях выведение неизмененного бедаквилина почками составило $\leq 0,001\%$ от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного бедаквилина. После достижения максимальной концентрации, затем концентрация бедаквилина в плазме снижается триэкспоненциальным образом. Таким образом, после приема полного курса препарата бедаквилин, период его полувыведения и выведения его метаболитов составляет около 5,5 месяцев (в среднем от 2 до 8 месяцев), что, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и его метаболитов из периферических тканей. После окончания приема полного курса бедаквилина добавление нового препарата в существующую схему терапии интенсивной фазы нецелесообразно.

По жизненным показаниям решением ВК и при подтверждении ЦВКК продолжительность лечения с применением бедаквилина может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.

ДЕЛАМАНИД – новый противотуберкулезный препарат, который способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза. Препарат эффективен в борьбе с внутриклеточно расположенных МБТ в макрофагах. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым названием «Дельтиба» №ЛП-Н (000057)-(РГ-RU) от 08.05.2020. Препарат включен в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Деламамид назначают внутрь на 6 месяцев (24 недели) по решению врачебной комиссии. Взрослым, подросткам и детям с массой тела от 50 кг и более: 100 мг (2 таблетки), два раза в сутки (утром и вечером). Детям с массой тела от 30 кг (включительно) до 50 кг: 50 мг (1 таблетка) два раза в сутки (утром и вечером) на протяжении 24 недель. Таблетки следует принимать во время или сразу после еды. После окончания приема полного курса деламаніда добавление нового препарата в существующую схему терапии интенсивной фазы нецелесообразно. К настоящему времени исследования, отражающие опыт совместного использования бедаквилина и деламаніда, не показали усиления кардиотоксичности даже в тех случаях, когда в схеме лечения присутствовали и другие потенциально пролонгирующие интервал QT препараты (в частности, клофазимин и/или фторхинолоны).

По жизненным показаниям решением ВК и при подтверждении ЦВКК продолжительность лечения с применением деламаніда может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.

КЛОФАЗИМИН первоначально описан в середине 1950-х годов, как ведущее соединение в новом классе антибиотиков, риминофеназинов, которые показали противотуберкулезную активность, сравнимую с активностью изониазида. К началу 1960-х эффективность клофазимина против *M. tuberculosis* продемонстрирована на людях. Препарат стал краеугольным камнем лечения лепры и до сих пор рекомендуется ВОЗ в качестве стандартной комплексной лекарственной терапии. На территории Российской Федерации

препарат зарегистрирован под торговым названием «Клофазимин» №ЛП-008734-240123 от 24.01.2023. Препарат не включен в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Клофазимин может быть использован для лечения туберкулеза по решению врачебной комиссии.

Механизм антимикобактериальной активности клофазимина можно постулировать через его мембранно-направленную активность. Внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл ведет к образованию активных форм кислорода, супероксида перекиси водорода. Взаимодействие клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, следовательно, к нарушению захвата калия. Оба механизма приводят к вмешательству в клеточный энергетический метаболизм, нарушая выработку АТФ. Противовоспалительная активность клофазимина проявляется, в первую очередь, за счет ингибирования активации и пролиферации Т-лимфоцитов.

Клофазимин назначается в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Разовая и максимальная суточная доза препарата для взрослых – 100 мг. Клофазимин назначается на весь срок лечения.

2.7. 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:

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

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 в электронном виде в приложении к справочнику. Окончательное решение о дозе препарата должно быть согласовано с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и утверждено решением врачебной комиссии.

2.8. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и рифампицином/рифабутином/рифапентином

Таблица 8

Препарат	Коррекция дозы		
	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rb)	Рифапентин (P)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы			
Невирапин	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	P — не используется
Этравирин	R — не используется	Если этравирин не применяется вместе с усиленным ингибитором протеазы, то доза Rb — 300 мг/сут. Если этравирин применяется вместе с лопинавиром/ритонавиром, то доза Rb — 150 мг/сут или 3 раза в неделю	P — не используется
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	P — не используется
Доравирин	R — не используется	Rb — в стандартной дозе. Доравирин в дозе 100 мг 2 раза в сутки	P — не используется
Элсульфавирин	R — не используется	Rb — не используется	P — не используется
Ингибиторы протеазы			
Атазанавир	R — не используется	Атазанавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 3 раза в неделю	P — не используется
Лопинавир/ритонавир	R — не используется	Лопинавир/ритонавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 1 раз в день	P — не используется
Саквинавир	R — не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавиром	P — не используется
Фосампренавир	R — не используется	Фосампренавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг/сут, 1 раз в день	P — не используется
Дарунавир	R — не используется	Дарунавир — в стандартной дозе; Rb — 150 мг 3 раза в неделю	P — не используется

Препарат	Коррекция дозы		
	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rb)	Рифапентин (P)
Ингибиторы интегразы			
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	P — не используется
Биктегравир	R — не используется	Rb — не используется	P — не используется
Каботегравир	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	P — не используется
Ингибиторы присоединения/слияния			
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 [®]	R — не используется	Rb — не используется	P — не используется
Фостемсавир [®]	R — не используется	Стандартные дозы обоих препаратов	P — не используется

2.9. 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).

Перед проведением плановой операции химиотерапия должна продолжаться не менее двух месяцев. 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 полирезистентностном 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.

2.10. 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 завершении установленного срока наблюдения, или не состоявших под диспансерным наблюдением, предварительного проведения химиотерапии (химиофилактики) с применением противотуберкулезных лекарственных препаратов не требуется.

2.11. Степени активности туберкулезного процесса

Таблица 9

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	Остро прогрессирующий 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

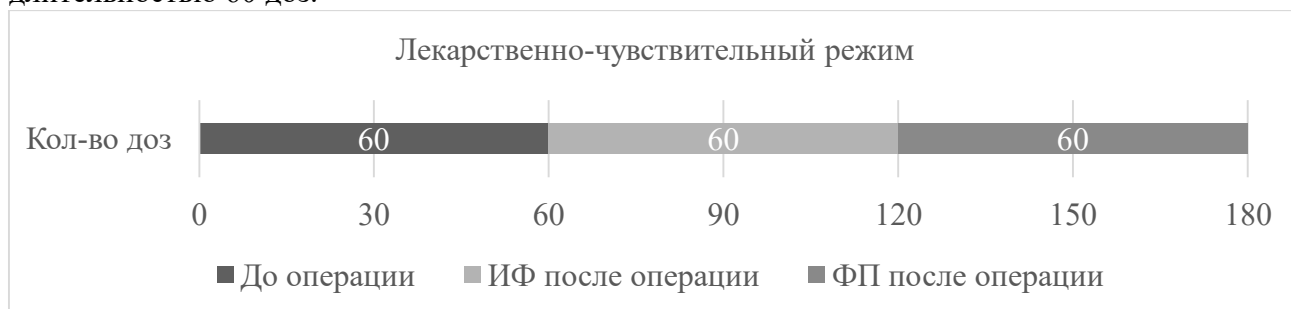
(химиопрофилактики) с применением противотуберкулезных лекарственных препаратов не требуется. Взятие в III группу диспансерного наблюдения в этом случае не требуется.

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.

2.12. Примеры определения сроков химиотерапии туберкулеза при оперативном вмешательстве

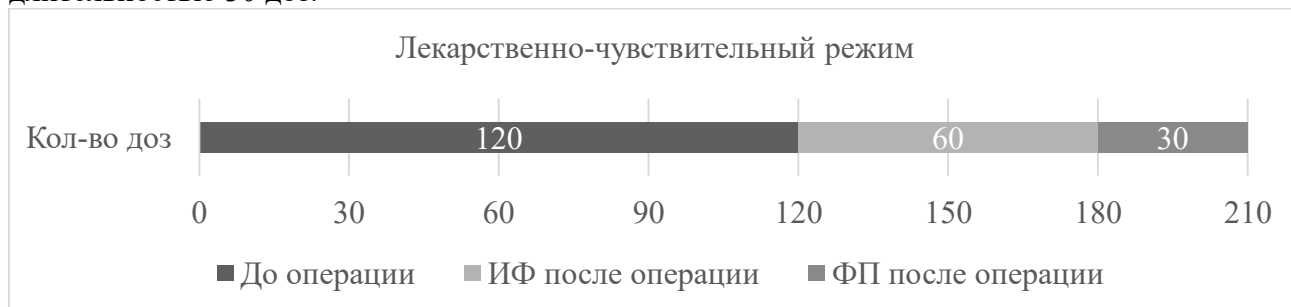
Пример №1

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

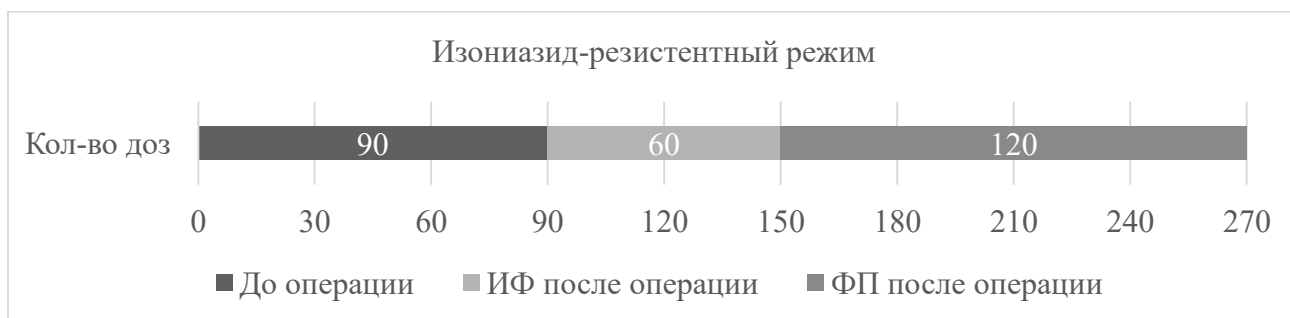
Пациент получил по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза 120 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 60 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 180 доз из 180 общего 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

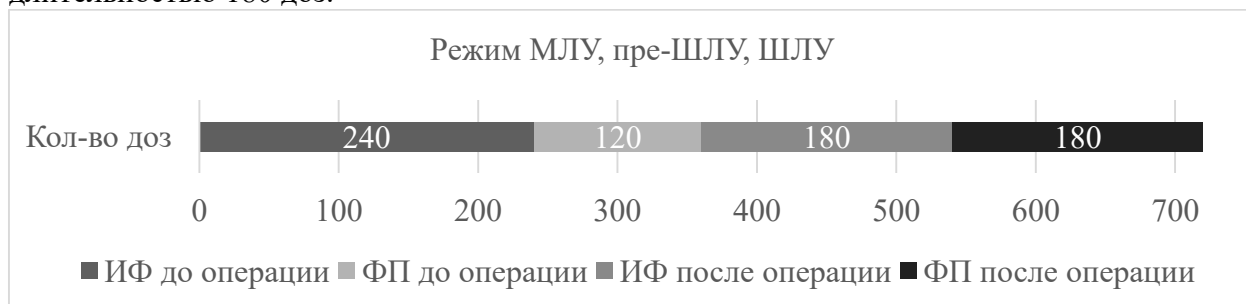
Пациент получил по режиму МЛУ туберкулеза 240 доз в интенсивной фазе, после чего ему выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 420 доз из 600 общего курса (недостает 180 доз) 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

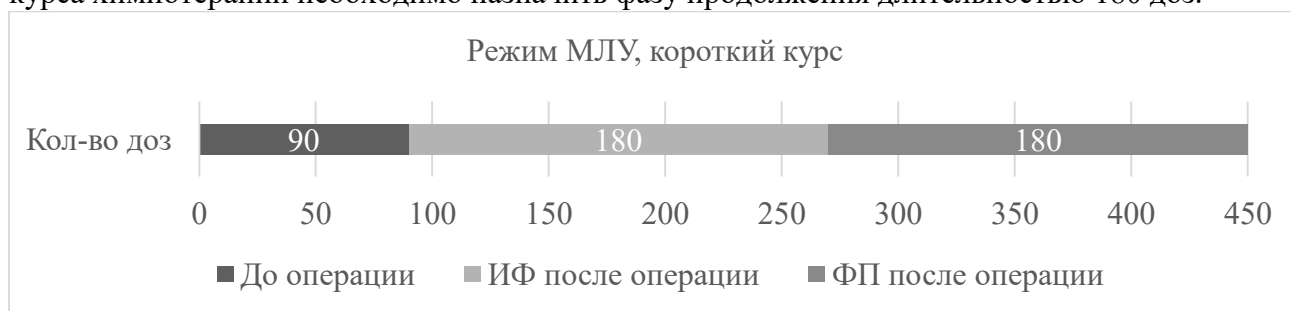
Пациент получил по режиму МЛУ туберкулеза 240 доз в интенсивной фазе и 120 доз в фазе продолжения, после чего пациенту выполнена операция. В послеоперационном периоде пациенту возобновляется интенсивная фаза на 180 доз. Таким образом, к концу возобновленной интенсивной фазы пациент получил 540 доз из 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

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 клинко-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 клинко-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 клинко-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 клинко-рентгенологически

Условия для установления (1)

- имеются отрицательный 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 отсутствии 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 отсутствии 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

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 анамнеза¹ обследование пациента перед началом химиотерапии.

¹Фармакологический 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.

4.3. Градация токсичности терапии по клиническим симптомам

Таблица 10

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 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	Экфолиативный дерматит, некроз, требующий хирургической помощи

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
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

4.4. Градация токсичности терапии по лабораторным показателям

Таблица 11

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

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Креатинин сыворотки	< 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
Протеинурия (г/сутки)	0.-0.25	0.25-1.0	1.1-2.5	>= 2.5	Нефротический синдром
Гематурия	Без изменений	Микрогематурия	Макрогематурия	Макрогематурия + сгустки	Обструктивная нефропатия

¹ВГН – верхняя граница нормы

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

4.5. 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 тиюреидоиминотетилпиридиния 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 тиюреидоиминотетилпиридиния 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).

4.6. Особенности применения препарата линезолид с учетом патологии органов зрения

1. Перед началом применения линезолида рекомендовано провести консультацию врача-офтальмолога для оценки наличия противопоказаний к назначению.

2. Консультация врача-офтальмолога включает: сбор жалоб и анамнеза, визометрия, определение цветового восприятия, определение дефектов полей зрения (компьютерная периметрия или периметрия по Ферстеру), а также оценка состояния глазного дна.

3. Противопоказаниями к назначению линезолида являются:

- заболевания зрительного нерва;
- возрастная макулярная дегенерация, влажная форма;
- диабетическая ангиоретинопатия 2 и 3 стадии;
- острые воспалительные заболевания сосудистой и сетчатой оболочек глаза;
- глаукома;
- состояния, при которых невозможен осмотр глазного дна из-за непрозрачности оптических сред глаза;
- нарушения зрительных функций, вызванные токсическим действием линезолида, в анамнезе.

4. Назначение линезолида в противопоказанных случаях возможно по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным привлечением к рассмотрению случая врача-офтальмолога.

5. При применении линезолида рекомендовано проводить консультацию врача-офтальмолога не реже 1 раза в месяц.

6. Применение линезолида может сопровождаться неблагоприятными побочными реакциями в виде нейропатии зрительного нерва, затуманивания зрения, появления дефектов поля зрения, потери зрения, изменения остроты зрения, изменения цветового зрения.

7. При появлении у пациента жалоб на снижение зрения и изменение цветоощущения показана незамедлительная отмена лекарственного препарата лечащим врачом (дежурным врачом) с последующим назначением срочной консультации врача-офтальмолога с целью дифференциальной диагностики офтальмопатологии с токсическим действием линезолида.

8. При выявлении токсической нейрооптикопатии, вызванной действием линезолида, по рекомендации врача-офтальмолога лечащий врач (дежурный врач) назначает дезинтоксикационную терапию и коррекцию гиповитаминоза. Врач-офтальмолог назначает нейротрофическую терапию.

9. Рекомендованная нейротрофическая терапия включает назначение:

- метилэтилпиридинол, раствор 0,5 мл № 10 под кожу висков обоих глаз ежедневно;
- этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор 2,0 мл, № 10, внутримышечно ежедневно, далее
- актовегин®, раствор 0,5 мл №10 под кожу висков обоих глаз ежедневно;
- актовегин®, раствор 1,0 мл, № 10, внутримышечно ежедневно;
- ретиналамин®, раствор 5 мг, №10, внутримышечно ежедневно;
- кортексин®, раствор 10 мг, №10, внутримышечно ежедневно.

10. При восстановлении зрительных функций после проведенной терапии прием лекарственного препарата линезолид противопоказан.

11. При отсутствии положительной динамики со стороны зрительных функций после проведения терапии прием лекарственного препарата линезолид противопоказан.

12. Кратность консультаций пациента, принимающего лекарственный препарат линезолид, может быть увеличена по рекомендации врача-офтальмолога.

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:

1. назначается только вместе с химиотерапией;
2. 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 12

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	Внутри: 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 династрия	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.

ЧАСТЬ 6. ПРИЛОЖЕНИЯ К СПРАВОЧНИКУ

6.1. Краткий городской стандарт обследования на туберкулез микробиологическими и молекулярно-генетическими методами

Описание диагностических случаев	Пробы диагностического биоматериала	Получение биоматериала	Бактериологическая лаборатория СПб ГБУЗ ГПГД					
			Применяемые микробиологические и молекулярно-генетические методы обследования на туберкулез					
			КДЛ GeneXpert	Люминесцентная микроскопия	RT-ПЦР	Посев на жидкие среды	Посев на плотные среды	
ДИАГНОСТИКА	Диагностика туберкулеза* / рецидива туберкулеза ----- *в т.ч. при первичном обследовании детей с впервые в жизни выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями	1-я проба	в первый день обследования под контролем медицинского работника	x	ДА	ДА	ДА	ДА
		2-я проба	на второй-третий день под контролем медицинского работника	x	ДА	ДА* ----- *при условии отрицательного или неизвестного результата МГМ RT-ПЦР в предыдущей пробе	ДА	ДА
		3-я проба (мокрота, БАЛ, БАС, ПВЖ)* ----- *при отрицательных результатах микроскопии и МГМ в предыдущих двух пробах и наличии клинико-рентгенологической картины туберкулеза, детям по показаниям	бронхоскопия / под контролем медицинского работника при наличии противопоказаний к проведению бронхоскопии	x	ДА	ДА	ДА	ДА
		4-я проба (мокрота, БАЛ, БАС, ПВЖ)* ----- *при отрицательных результатах микроскопии и МГМ в предыдущих трех пробах и наличии клинико-рентгенологической картины туберкулеза у взрослых	бронхоскопия / под контролем медицинского работника при наличии противопоказаний к проведению бронхоскопии	x	ДА	ДА	ДА	ДА
	Срочная диагностика в условиях туберкулезного стационара дополнительно к стандартному обследованию	1 (одна) проба	в день поступления	ДА	x	x	x	x
	Обследование лиц с поражениями, выявленными после применения вакцины для профилактики туберкулеза	2 (две) пробы	при генерализованных поражениях* ----- *при местных поражениях - по показаниям	x	ДА	ДА	ДА	ДА
	Обследование до начала приема противотуберкулезных препаратов в связи с началом нового / повторного курса химиотерапии туберкулеза* ----- *при условии истечения 1 месяца после предыдущего обследования	1-я проба	на приеме у врача-фтизиатра под контролем медицинского работника	x	ДА	ДА	ДА	ДА
2-я проба		на второй-третий день под контролем медицинского работника	x	ДА	ДА* ----- *при условии отрицательного или неизвестного результата МГМ RT-ПЦР в предыдущей пробе	ДА	ДА	
КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ	Контроль лечения в интенсивной фазе химиотерапии туберкулеза по I/III/IV/V режимам	1 (одна) проба	по завершении каждого месяца химиотерапии по фазе интенсивной терапии под контролем медицинского работника	x	ДА	x* ----- * МГМ не является методом контроля эффективности химиотерапии туберкулеза	x	ДА
	Дообследование при продлении стандартного срока фазы интенсивной терапии по I/III РХТ по причине замедленной клинико-рентгенологической динамики на фоне лечения	1 (одна) проба	по получении результата рентгенологического исследования	x	x	ДА	x	x
	Контроль лечения в интенсивной фазе химиотерапии туберкулеза по II (второму) режиму	1 (одна) проба	по завершении каждого месяца химиотерапии по фазе интенсивной терапии под контролем медицинского работника	x	ДА	ДА	x	ДА
	Контроль лечения в фазе продолжения химиотерапии туберкулеза	1 (одна) проба	по завершении каждого второго месяца лечения по фазе продолжения терапии и <u>до ее завершения</u> под контролем медицинского работника	x	ДА	x	x	ДА
	Дообследование при наличии положительной микроскопии и (или) отрицательной клинико-рентгенологической динамики на фоне проводимого лечения	1 (одна) проба	в день получения положительного результата микроскопии при обследовании с целью контроля лечения и (или) по получении результата рентгенологического исследования	x	ДА	ДА	ДА	x
РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ	Обследование лиц, излеченных от лекарственно чувствительного туберкулеза (туберкулеза с неизвестной чувствительностью)* ----- *при наличии симптомов туберкулеза обследование проводится в объеме диагностики рецидива туберкулеза	2 (две) пробы	не реже 1 раза в 6 месяцев наблюдения*, в течение 2 дней ----- * каждые 12 месяцев наблюдения для детей, излеченных от туберкулеза без бактериовыделения и с малыми остаточными изменениями	x	ДА	x	x	x
	Обследование лиц, излеченных от туберкулеза с МЛУ/ШЛУ* ----- *при наличии симптомов туберкулеза обследование проводится в объеме диагностики рецидива туберкулеза	2 (две) пробы	не реже 1 раза в 6 месяцев наблюдения, в течение 2 дней	x	ДА	x	x	ДА
	Обследование контактных лиц* ----- *при наличии симптомов туберкулеза обследование проводится в объеме диагностики туберкулеза	2 (две) пробы	не реже 1 раза в 6 месяцев наблюдения, в течение 2 дней	x	ДА	x	x	x
	Обследование детей, наблюдающихся в VI (Б) группе диспансерного наблюдения* ----- *при наличии симптомов туберкулеза обследование проводится в объеме диагностики туберкулеза	2 (две) пробы	каждые 6 месяцев наблюдения для лиц с большими остаточными изменениями, каждые 12 месяцев для лиц с малыми остаточными изменениями, в течение 2 дней	x	ДА	x	x	ДА

Примечания:
1. Обследование детей, перед установлением диспансерного наблюдения в VI (А) группе диспансерного наблюдения, а также наблюдающихся в VI (А) группе диспансерного наблюдения, выполнять при наличии симптомов туберкулеза в объеме диагностики туберкулеза, а при наличии контакта с больным туберкулеза - в объеме обследования контактных лиц. В иных случаях микробиологическое обследование на туберкулез не показано.

Сокращения:

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж; БАС - бронхоальвеолярные смывы; ПВЖ - промывные воды желудка; GeneXpert, RT-ПЦР - молекулярно-генетические методы; КДЛ - клинико-диагностическая лаборатория СПб ГБУЗ ГПГД

6.2. Калькулятор доз (в формате электронного файла Excel)