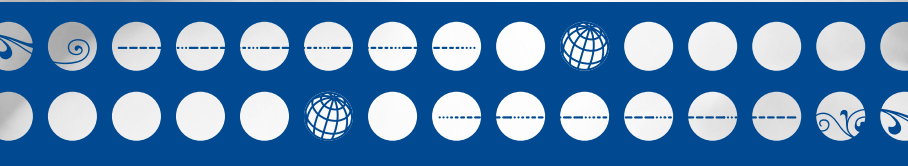


Партнеры во имя здоровья

Руководство по лечению туберкулеза с множествен- ной лекарственной устой- чивостью

2-е издание



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

TB CARE I

TB CARE II

«Партнеры во имя здоровья»

**Руководство по лечению
туберкулеза с множествен-
ной лекарственной устой-
чивостью**

2-е издание

Создание «Руководства по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью», 2-е издание, «Партнеры во имя здоровья», стало возможным благодаря щедрой помощи американского народа через Агентство США по международному сотрудничеству (USAID) и совместной деятельности консорциумов TB CARE I и TB CARE II. «Партнеры во имя здоровья» (PIN) несут ответственность за компоненты Руководства, которые не обязательно отражают точки зрения USAID или Правительства Соединенных Штатов Америки.

TB CARE I финансируется Агентством США по международному сотрудничеству по соглашению о сотрудничестве № AID-OAA-A-10-00020, а TB CARE II финансируется Агентством США по международному сотрудничеству по соглашению о сотрудничестве № AID-OAA-A-10-00021.

Для получения более подробной информации о TB CARE I, пожалуйста, посетите сайт: <http://www.tbcare1.org>

Группа проекта TB CARE II включает основного реципиента, University Research Co., LLC (URC), и организации-субреципиенты: НКО «Jhpiego», «Партнеры во имя здоровья» (PIN), Проект «НОРЕ» вместе с Канадской легочной ассоциацией (CLA), Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI), Дартмутский медицинский колледж: секция инфекционных заболеваний и международного здравоохранения; консультативная компания «Euro Health Group», организация «MASS Design Group» и Международный институт туберкулеза при Медицинской школе Нью-Джерси.

Для получения более подробной информации о TB CARE II, пожалуйста, посетите сайт: <http://www.tbcare2.org>

Это руководство можно найти в электронном формате на сайте: <https://www.drtnetwork.org/resources>.

Ссылка: Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, 2-е издание. Партнеры во имя здоровья. Бостон, США. USAID TB CARE II. 2013

© «Партнеры во имя здоровья», 2013

Опубликовано в Соединенных Штатах Америки

Номер ISBN: 978-0-615-89305-1

Второе издание

Выражение благодарности

Главные редакторы

Michael L. Rich, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья»

Kwonjune J. Seung, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья»

Ответственный редактор

Anna C. Tavares, «Партнеры во имя здоровья»

Группа основных авторов

Kwonjune J. Seung

Michael L. Rich

Amy Elizabeth Barrera-Cancedda, «Партнеры во имя здоровья»

Dylan Tierney, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья»

Соавторы и рецензенты

Mercedes C. Vecerra, Кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья»

Vineet Bhatia, Всемирная организация здравоохранения

Jose A. Caminero, Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких

Paul Daru, Университетская исследовательская компания (University Research Co., LLC).

Paul E. Farmer, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Кафедра глобального здравоохранения и социаль-

ной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья».

Agnes Gebhard, ассоциация Нидерландов по борьбе с туберкулезом (KNCV)

Samson Haumba, Университетская исследовательская компания (University Research Co., LLC)

Maria Insua, Университетская исследовательская компания (University Research Co., LLC)

Ernesto Jaramillo, Глобальная программа по борьбе с туберкулезом, Всемирная организация здравоохранения

Salmaan Keshavjee, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья».

Serena Koenig, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья» и Гаитянская группа для изучения саркомы Капоши и оппортунистических инфекций (GHESKIO).

Vaira Leimane, Сотрудничающий центр ВОЗ для научно-исследовательской работы и обучения в области лечения МЛУ-ТБ, Латвия

Carole Mitnick, Кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья»; Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма

Joia Mukherjee, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья».

Edward Nardell, Отдел равенства в глобальном здравоохранении (Division of Global Health Equity), Женская больница Бригхэма; Кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины, Гарвардская медицинская школа; «Партнеры во имя здоровья».

Victor Ombeka, Королевская ассоциация Нидерландов по борьбе с туберкулезом KNCV

Nunurai Ruswa, Королевская ассоциация Нидерландов по борьбе с туберкулезом KNCV

Hind Satti, «Партнеры во имя здоровья»

Anna Scardigli, Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких

Alex Trusov, Проект «НОРЕ»

Francis Varaine, «Врачи без границ»

Fraser Wares, Всемирная организация здравоохранения

Askar Yedilbayev, «Партнеры во имя здоровья»

Выпускающий редактор: Daniel Broslovsky

Дизайнер-верстальщик: Elles Gianocostas

Перевод на русский язык: Людмила Юрастова

Редактор перевода на русский язык: Вайра Леймане

Создание макета: Tristan Bayly

Примечание

Это руководство предназначено для использования в качестве пособия для врачей и других медицинских работников, осуществляющих лечение и уход за больными лекарственно-устойчивым туберкулезом. Для гарантии того, что материал, представленный в этом документе, является точным, надежным и соответствующим действующим стандартам, были предприняты все возможные усилия. Однако по мере того, как новые научные исследования и опыт расширяют наши знания, меняются и рекомендации по оказанию помощи и лечению. Поэтому при определении соответствующих подходов к выбору медицинской помощи или лечения больных врачи и другие специалисты здравоохранения обязаны полагаться на лучшее врачебное мнение.

Ни одна из сторон, участвовавших в подготовке этого руководства, не будет нести ответственность за ошибки, упущения или неточности в информации или за любой осязаемый вред, нанесенный пользователю от использования этой публикации, так же как ни одна из сторон не несет ответственности за удаление или неточности информации или по искам в отношении ущерба, причиненного в результате любых таких удалений или неточностей.

Упоминание конкретных лекарств или продукции в данном руководстве не является свидетельством их одобрения. В отношении конкретных лекарственных средств или продукции, врачам рекомендуется обращаться за консультациями к обычным источникам информации, прежде чем делать назначения своим пациентам. Использование данного руководства предоставляется на условиях «как есть», без каких-либо гарантий, и ни один из перечисленных выше субъектов не заявляет и не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящем документе, является полной, точной и не содержащей ошибок. Принимая решение использовать это руководство, вы признаете условия данного заявления об отказе от ответственности и соглашаетесь с ними.

Предисловие ко второму изданию

За последние несколько лет политика в отношении профилактики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно усовершенствовалась – настолько, что большинство программ борьбы с ТБ внедрили современные методы молекулярной диагностики и программное лечение случаев МЛУ-ТБ. Однако несмотря на изменение политической арены, большинство больных с лекарственной устойчивостью остаются недиагностированными и не получают лечения.

Цель этого руководства состоит в том, чтобы предоставить практикующим врачам полезную информацию по клиническому ведению больных МЛУ-ТБ. По мере возможности мы получали информацию из международных руководств ВОЗ. В случаях, когда руководства ВОЗ не охватывали конкретной темы, мы предоставляли рекомендации, основанные на нашей интерпретации данных когортных исследований, клинических испытаний, клинических случаев и личного опыта.

Руководство является пересмотренным и исправленным изданием «Руководства по программному лечению МЛУ-ТБ» (The PIN Guide to the Medical Management of MDR-TB, 2003). Это второе издание основывается на наших знаниях в области лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в разных регионах мира — в Восточной Европе, Южной Америке, Северной Америке, Азии и Африке — на примере которых становится понятным, что достижение успешной профилактики и лечения МЛУ-ТБ является возможным. В руководстве добавлены материалы и опыт большого числа организаций, которые сформировали коалицию TB CARE I и II. Хочется надеяться, что все национальные программы борьбы с ТБ, занимающиеся лечением МЛУ-ТБ, равно как и отдельные медработники и медучреждения, извлекут пользу из этого руководства.

Страны могут использовать руководство без изменений или адаптировать его таким образом, чтобы оно лучше отражало их конкретные условия. Это издание можно копировать, воспроизводить или адаптировать при условии, что его последующее распространение не будет направлено на извлечение

коммерческой выгоды, и что в ссылке на источник информации будет упоминаться организация «Партнеры во имя здоровья». Мы будем вам признательны, если вы поделитесь с нами любыми вашими адаптациями этого документа. Пожалуйста, обращайтесь к нам по указанному ниже адресу.

Partners in Health

C/O TB Unit

888 Commonwealth Avenue, 3rd Floor

Boston, MA 02215

Телефон: +1 (617) 998-8922, факс: +1 (617) 998-8973

www.pih.org

Мы посвящаем это издание больным МЛУ-ТБ и всем тем, кто сообща работает для борьбы с этим заболеванием – это медицинские работники в сообществах, которые обеспечивают ежедневный патронаж пациентов, врачи и медицинские сестры, социальные работники, фармацевты и другие работники здравоохранения, которые уделяют особое внимание лекарственно-устойчивому туберкулезу. Мы благодарим их за то, что они постоянно побуждают нас совершенствоваться в нашей работе.

Содержание

Аббревиатуры	16
I Диагностика МЛУ-ТБ	19
1.1 Типы лекарственной устойчивости	19
1.2 Типы тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ)	21
1.3 Диагностика МЛУ-ТБ	23
1.4 Сбор и транспортировка образцов мокроты для ТЛЧ	25
1.5 Хpert MTB/RIF	26
1.6 Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA)	28
1.7 Использование анализа Хpert MTB/RIF для диагностики МЛУ-ТБ	30
1.8 Предполагаемый диагноз МЛУ-ТБ	33
1.9 Диагноз ШЛУ-ТБ	35
1.10 Диагностика внелегочного МЛУ-ТБ	37
1.11 Диагностика МЛУ-ТБ у детей	42
1.12 Диагностика МЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ	44
2 Лекарственная и вспомогательная терапия	47
2.1 Стандартные коды для написания схем лечения ТБ	47
2.2 Противотуберкулезные препараты и их побочные эффекты	49
2.3 Дозировка противотуберкулезных препаратов для подростков и взрослых	61
2.4 Перекрестная устойчивость	64
3 Лечение МЛУ-ТБ	66
3.1 Обзор лечения лекарственно-чувствительного ТБ	66
3.2 Схемы лечения для моно- и полирезистентного ТБ	68
3.3 Примерные схемы лечения для распространенных моделей моно- и полирезистентного ТБ	70
3.4 Принципы лечения МЛУ-ТБ	72

3.5	Выбор противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения МЛУ-ТБ	75
3.6	Составление схемы лечения МЛУ-ТБ	79
3.7	Продолжительность лечения МЛУ-ТБ	82
3.8	Рекомендации по лечению ШЛУ-ТБ	83
3.9	Внелегочный МЛУ-ТБ	85
3.10	Хирургическое лечение МЛУ-ТБ	87
3.11	Поддержка больных дополнительным питанием	89
3.12	Кортикостероиды	90
4	Лечение МЛУ-ТБ в особых условиях и ситуациях	93
4.1	Беременные женщины	93
4.2	Кормящие грудью женщины	98
4.3	Больные с заболеваниями печени	99
4.4	Больные с хроническим заболеванием почек	100
4.5	Больные с диабетом	105
4.6	Больные с судорогами	107
4.7	Больные с психическими расстройствами	108
4.8	Больные, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками	110
5	Лечение МЛУ-ТБ у детей	112
5.1	Составление схемы лечения	112
5.2	Дозы противотуберкулезных препаратов у детей	114
5.3	Питание детей с МЛУ-ТБ	121
6	Лечение сочетанной инфекции	
	МЛУ-ТБ/ВИЧ	124
6.1	МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными	124
6.2	АРТ у больных с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ	126
6.3	Межлекарственное взаимодействие между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами	128
6.4	Поддержка в соблюдении требований лечения и клинический мониторинг больных, получающих	

лечение МЛУ-ТБ/ВИЧ	131
6.5 Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)	133
7 Первичная оценка состояния больных МЛУ-ТБ	135
7.1 Обследование и оценка состояния больного до начала лечения	135
7.2 Обучение и подготовка больного к лечению	137
7.3 Планирование семьи	139
8 Мониторинг лечения МЛУ-ТБ	140
8.1 Мониторинг хода лечения	140
8.2 Скрининг побочных эффектов терапии	143
8.3 График клинического и лабораторного контрольного наблюдения	147
9 Ведение нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии	151
9.1 Общие положения	151
9.2 Аллергия: анафилаксия	153
9.3 Аллергия: сыпь	155
9.4 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота	157
9.5 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит и боль в животе	160
9.6 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея	162
9.7 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: гепатит	164
9.8 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит	166
9.9 Костно-мышечная система: артралгия	167
9.10 Костно-мышечная система: тендинит и разрыв сухожилия	168
9.11 Почечные побочные реакции: нарушение электролитного баланса	169
9.12 Почечные побочные реакции: нефротоксичность (острая почечная недостаточность)	174

9.13	Неврологические побочные эффекты: ототоксичность (потеря слуха или вестибулопатия)	177
9.14	Неврологические побочные эффекты: периферическая нейропатия	180
9.15	Неврологические побочные эффекты: депрессия	182
9.16	Неврологические побочные эффекты: головная боль	184
9.17	Неврологические побочные эффекты: психоз	185
9.18	Неврологические побочные эффекты: судороги	187
9.19	Неврологические побочные эффекты: неврит зрительного нерва	189
9.20	Неврологические побочные эффекты: дисгевзия (привкус металла)	190
9.21	Эндокринная система: гипотиреоз	191
9.22	Эндокринная система: гинекомастия	193
9.23	Эндокринная система: алопеция	194
9.24	Эндокринная система: дисгликемия и гипергликемия	195
9.25	Эндокринная система: липодистрофия	196
9.26	Эндокринная система: гиперлипидемия	197
9.27	Кожный покров: Поверхностные микозы и кандидоз полости рта	198
9.28	Метаболические побочные эффекты: лактоцидоз	199
9.29	Сердечно-сосудистая система: удлинение интервала QT	200
9.30	Гематологические побочные эффекты: анемия или панцитопения	202
9.31	Часто используемые вспомогательные препараты для лечения побочных эффектов терапии	204

10 Лечение осложнений МЛУ-ТБ 213

10.1	Дыхательная недостаточность	213
10.2	Кровохарканье	215
10.3	Крoваяя рвота или мелена	217
10.4	Плевральный выпот и эмпиема	219

11	Соблюдение требований лечения	220
11.1	Мониторинг соблюдения требований лечения	220
11.2	Обычные проблемы, связанные с соблюдением требований лечения, и пути их решения	221
11.3	Возобновление лечения после перерыва	222
12	Ведение пациентов, лечение МЛУ-ТБ у которых оказалось безуспешным	226
12.1	Оценка состояния больных с риском безуспешного лечения	226
12.2	Выявление безуспешного лечения МЛУ-ТБ в случаях, когда все варианты лечения были исчерпаны	228
12.3	Паллиативная помощь больным, для которых все возможности лечения были исчерпаны	230
13	Лечение МЛУ-ТБ с привлечением сил сообществ	233
13.1	Модели оказания медицинской помощи	233
13.2	Помощник в лечении ЛУ-ТБ	236
13.3	Лечение под непосредственным наблюдением, проводимое в домашних условиях	237
13.4	Курирование работы помощника в лечении ЛУ-ТБ	238
13.5	Социально - экономические меры (стимулы и поощрения)	239
13.6	Психосоциальная и эмоциональная поддержка	240
14	Инфекционный контроль МЛУ-ТБ	242
14.1	Меры административного контроля	242
14.2	Меры инженерного контроля	244
14.3	Средства личной защиты	247
14.4	Стратегия инфекционного контроля «FAST»	249
14.5	Меры инфекционного контроля в сообществе	252
15	Программы безопасности труда при работе с МЛУ-ТБ	254
15.1	Обследование сотрудников до начала работы	254
15.2	Вакцинация БЦЖ	256
15.3	Скрининг и профилактическое лечение медработников, имеющих регулярный контакт с МЛУ-ТБ	257

16	Расследование контактов и ведение латентной инфекции МЛУ-ТБ	259
16.1	Для чего нужно проводить расследование домашних контактов?	259
16.2	Диагностическое обследование домашних контактов больных МЛУ-ТБ	261
16.3	Лечение активного ТБ у домашних контактов больных МЛУ-ТБ	263
16.4	Лечение латентной инфекции у домашних контактов больных МЛУ-ТБ	265
17	Учет и отчетность	269
17.1	Регистрация случаев	269
17.2	Шесть взаимоисключающих определений результатов лечения	274
17.3	Промежуточные показатели мониторинга программы	276
17.4	Показатели окончательного результата	277
18	Применение новых лекарственных средств из соображений сострадания и программы расширенного доступа к новым противотуберкулезным препаратам	279
18.1	Новые препараты и терапия	279
18.2	Определение применения незарегистрированного лекарственного средства в связи с исключительными обстоятельствами (из соображений сострадания)/расширенный доступ к лекарственным средствам	281
18.3	Программные вопросы	283
19	Процедуры	285
19.1	Пункционная биопсия	285
19.2	Стимулирование мокротоотделения	287
19.3	Аспирация желудочного содержимого	292
20	Формы	294
20.1	Форма регистрации больного для лечения	294
20.2	Форма контрольного наблюдения	299

Аббревиатуры

АДА	Аденозиндезаминаза
КУМ	Кислотоустойчивые микобактерии
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
Am	Амикацин
Amx/Clv	Амоксициллин/клавулановая кислота
АРТ	Антиретровирусная терапия
АРВ	Антиретровирусный
БЦЖ	Бациллы Кальметта-Герена
Bdq	Бедаквилин
ОАК	Общий анализ крови
Cfz	Клофазимин
Clr	Кларитромицин
Clv	Клавулановая кислота
Cm	Капреомицин
ЦНС	Центральная нервная система
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЦПХ	Цетилпиридиний хлорид
Cs	Циклосерин
СМЖ	Спинномозговая жидкость
КТ	Компьютерная томография
DOT	Лечение под непосредственным наблюдением
ЛУ	Лекарственная устойчивость
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
Е	Этамбутол
ВЛТБ	Внелегочный туберкулез
Ето	Этионамид
КФД	Комбинация с фиксированной дозой
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
Gfx	Гатифлоксацин
Н	Изониазид
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
IGRA	Анализ высвобождения гамма-интерферона
ВМ	Внутримышечно
Imp/Cln	Имипенем /циластатин
ПЛИ	Профилактическое лечение изониазидом
ВВ	Внутривенно
Km	Канамицин

ПП	Печёночные пробы
Lfx	Левифлоксацин
LPA	Тесты молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами
ЛТБИ	Латентная туберкулезная инфекция
Lzd	Линезолид
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
Mfx	Моксифлоксацин
Mpm	Меропенем
ННИОТ	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НИОТ	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НТБМ	Нетуберкулезные микобактерии
НПТ	Национальная программа борьбы с ТБ
Ofx	Офлоксацин
ПАСК	Парааминосалициловая кислота
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ИП	Ингибитор протеазы
РИН	«Партнеры во имя здоровья»
ПО	“Per os”, перорально
Pto	Протионамид
R	Рифампицин
Rfb	Рифабутин
РУ	Устойчивость к рифампицину
S	Стрептомицин
ТБ	Туберкулез
Thz	Тиоацетазон
ТСА	Тонкослойный агар
ТТГ	Тиреотропный гормон
ТКП	Туберкулиновая кожная проба
УФБИ	Ультрафиолетовое бактерицидное излучение
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ШЛУ	Широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
Z	Пиразинамид

Аббревиатуры для часто используемых антиретровирусных препаратов

Класс лекарственного препарата	Название	Аббревиатуры
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Эфавиренз	EFV
	Невирапин	NVP
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Зидовудин	AZT
	Ставудин	d4T
	Ламивудин	3TC
	Эмтрицитабин	FTC
	Абакавир	ABC
	Диданозин	ddI
	Тенофовир	TDF*
Ингибиторы протеазы (ИП)	Индинавир	IDV
	Ритонавир	RTV
	Саквинавир	SQV
	Нелфинавир	NFV
	Лопинавир/ритонавир	LPV/r
	Атазанавир/ритонавир	ATZ/r

*TDF - это нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы, но обычно группируется с этим классом.

I Диагностика МЛУ-ТБ

1.1 Типы лекарственной устойчивости

Что такое лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ)?

- Тип туберкулеза (ТБ), вызванного бактериями (*Mycobacterium tuberculosis*), которые развили генетическую мутацию(ии), в результате чего определенный противотуберкулезный препарат (или препараты) перестает быть эффективным против этих бактерий.

Типы лекарственной устойчивости

- **Лекарственная чувствительность:** отсутствие устойчивости к каким-либо противотуберкулезным препаратам первого ряда.
- **Монорезистентность:** Устойчивость к одному противотуберкулезному препарату первого ряда.
- **Полирезистентность:** Устойчивость более чем к одному противотуберкулезному препарату первого ряда отличному от устойчивости одновременно к изониазиду и рифампицину.
- **Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ):** Устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифаампицину – двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам.
- **Устойчивость к рифампицину (РУ):** Устойчивость к рифампицину, выявленная с использованием фенотипических или генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. Сюда входит любая устойчивость к рифампицину, в том числе монорезистентность, МЛУ и полирезистентность.
- **Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ):** МЛУ плюс устойчивость, как минимум, к одному фторхинолону и, по крайней мере, одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицину, канамицину и амикацину).

Другая терминология

- Термин «пред-ШЛУ-ТБ» относится к изоляту, устойчивому к фторхинолону или инъекционному препарату второго ряда, но не к двум препаратам вместе. Это обо-

значение используется часто, не является официально признанным термином в ВОЗ или в мировом ТБ сообществе.

- Термин тотальная лекарственная устойчивость (ТЛУ) относится к изоляту, устойчивому ко всем противотуберкулезным препаратам, которые используются при проведении теста лекарственной чувствительности. Подобно «пред-ШЛУ-ТБ», этот термин не является официально принятым в ВОЗ или в мировом ТБ сообществе; отсутствует консенсус в отношении его точного определения.
- Термины «DOTS-Plus» или «Категория IV» больше не используются для пациентов с ЛУ-ТБ или МЛУ-ТБ.

1.2 Типы тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ)

Фенотипический (основанный на культуре) ТЛЧ

- Определяет наличие устойчивости к противотуберкулезному препарату у изолята путем оценки роста (или метаболической активности) в присутствии лекарственного препарата.
- Обычно проводится на плотных средах Левенштейна-Йенсена или в автоматизированной системе MGIT™ (система, работающая с жидкой средой).
- Другие системы включают метод микроскопического наблюдения лекарственной чувствительности (MODS), калориметрические методы с окислительно-восстановительными индикаторами, тонкослойный агар (ТСА) и нитратредуктазный метод, которые продемонстрировали свой потенциал быстрых и недорогих методов
- Точность этих методов разная для разных лекарственных препаратов:
 - очень надежны в отношении рифампицина и изониазида и гораздо менее надежны для этамбутола
 - имеют относительно хорошую достоверность для аминогликозидов, капреомицина и фторхинолонов
 - гораздо менее достоверны для ПАСКа, этионамида и циклосерина.

Генотипический (или молекулярный) ТЛЧ

- Выявляет генетические мутации в микобактериях ТБ, которые отвечают за развитие устойчивости или ассоциируются с ней.
- В дополнение к выявлению устойчивых мутаций этот тест может одновременно выявлять и определять *M. tuberculosis* в образце мокроты.
- Примеры тестов включают систему GeneXpert® (Xpert MTB/RIF, Cepheid, США), анализы GenoType® MTBDRplus и MTBDRs (Hain Lifescience GmbH, Германия), и анализ гибридизации с типоспецифичными зондами INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics Inc., Бельгия).

Чувствительность и обратное время цикла для разных диагностических методов ТЛЧ *

	Чувствительность для <i>M. tuberculosis</i>	Обратное время для выявления <i>M. tuberculosis</i>	Обратное время для ТЛЧ
Микроскопия мазка (световая, люминесцентная)	Низкая	Два часа	
Культура на плотных средах (стандартная среда Л-Й, 7Н10 и 7Н11)	Высокая	16 дней (мазок+) 29 дней (мазок -)	Шесть недель
Посевы на жидких средах (ВАСТЕС™, MGIT™)	Высокая	8 дней (мазок+) 16 дней (мазок -)	Четыре недели
Микроколони культуры (ТСА, MODS)	Высокая	14 дней	14 дней (Н и R)
Анализ гибридизации с типоспецифичными зондами (анализ MTBDRplus, INNO-LiPA)	Умеренная†	-	Один день (на мокроте с положительным результатом мазка) 21 день (на положительной культуре)
Автоматическая ПЦР в режиме реального времени (Xpert MTB/RIF)	Высокая	Два часа	Два часа (только R)

*Адаптировано из документа «Туберкулез: Практическое руководство для врачей-клиницистов, медицинских сестер, лаборантов и вспомогательного медицинского персонала» (Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries (MSF/PIH)).

†Обычно исследование проводится на мокроте с положительным результатом мазка. Более чувствительные анализы находятся в процессе разработки.

1.3 Диагностика МЛУ-ТБ

Страны все более уверенно продвигаются по пути реализации стратегии обеспечения «всеобщего доступа к тестированию лекарственной чувствительности», проводя ТЛЧ в начале лечения всем больным с активным туберкулезом.

- Новые технологии проведения быстрых молекулярных ТЛЧ (например, Xpert MTB/RIF) сделали реализацию этой стратегии более выполнимой.
- Анализ, проведенный при спонсорской поддержке ВОЗ, показал, что для большинства стран (где регистрируется более 1% МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных) эта стратегия приводит к спасению жизней и является экономически эффективной.
- В условиях с ограниченными ресурсами для более эффективного использования ТЛЧ можно устанавливать очередность с первоочередным тестированием больных со средним и высоким риском.
- ВОЗ уже рекомендует проводить ТЛЧ всем ВИЧ-инфицированным больным активным ТБ, поскольку невыявленная устойчивость приводит к очень высокой смертности, и во многих территориях с высокой распространенностью ВИЧ это может касаться большинства больных ТБ.

Категории среднего и высокого риска МЛУ-ТБ

Средний риск

- Наличие положительного мазка мокроты после двух месяцев лечения препаратами первого ряда.*
- Рецидив после лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда.
- Пропавшие для дальнейшего врачебного наблюдения после лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда.
- Контакты из семьи больного, умершего во время лечения ТБ.
- Больные с впервые выявленным ТБ из территорий с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. †
- Медицинские работники с впервые выявленным ТБ, контактирующие с самыми разными больными ТБ.

Высокий риск

- Контакты из семей с больными МЛУ-ТБ.
- Безуспешное лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда.
- Лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда в анамнезе.

*Наличие положительного мазка мокроты после двух месяцев лечения и клиническое ухудшение состояния больного следует рассматривать как высокий риск.

†Не существует четкого порога для определения «территории с высокой распространенностью МЛУ-ТБ». Многие страны ориентируются на политику обеспечения «всеобщего доступа к ТЛЧ» для всех больных ТБ. Территории, где регистрируется свыше 3% МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев ТБ, должны мобилизовать ресурсы для проведения ТЛЧ всем больным

1.4 Сбор и транспортировка образцов мокроты для ТЛЧ

Сбор образцов мокроты

- Образцы мокроты следует собирать в хорошо вентилируемом месте, где движение воздуха будет защищать от инфицирования других людей.
- Образцы мокроты не следует собирать в лабораториях, туалетах, местах ожидания, приемной/регистратуре или в каких-либо других закрытых помещениях, не предназначенных специально для этой цели.
- Образцы мокроты следует собирать в стерильные, чистые, герметичные контейнеры с широким горлышком и закручивающейся крышкой.
- Информация о пациенте должна быть указана на контейнере (а не на крышке).

Транспортировка образцов мокроты

- Лучше осуществлять транспортировку образцов, чем заставлять больного проделывать большой путь для сбора образца.
- До транспортировки образцов их следует хранить в прохладном месте, предпочтительно в холодильнике при температуре 4°C. Если время в пути превышает один час, для транспортировки мокроты следует использовать холодильные камеры/сумки.
- Если есть вероятность того, что время хранения и транзита в целом будет превышать 3 дня, или что образец будет находиться под воздействием комнатной температуры в течение длительного времени, можно использовать транспортную среду, такую как цетилпиридиний хлорид (ЦПХ).
 - ЦПХ не разрешен для методов, предполагающих посевы на жидких средах (например, MGIT).
 - ЦПХ может кристаллизоваться при низких температурах (его не следует хранить в холодильнике или замораживать).
 - Образцы ЦПХ можно использовать для работы с Xpert MTB/RIF.

1.5 Xpert MTB/RIF

Что такое Xpert MTB/RIF?

- В настоящее время предпочтительным быстрым ТЛЧ для людей, у которых подозревают наличие МЛУ-ТБ, является Xpert MTB/RIF. Это единственная платформа, которая является быстрой, простой и достаточно надежной для применения за пределами референс-лабораторий. Ее можно использовать в лабораториях периферийного уровня, она не требует сложного оборудования и высококвалифицированного персонала.
- Система GeneXpert® состоит из анализатора, персонального компьютера, сканера штриховых кодов и установленного программного обеспечения. Система использует одноразовые картриджи с лиофилизованными реактивами, буфер и отмывающий раствор.
- Тест основан на технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) реального времени с выявлением специфичной последовательности нуклеиновых кислот в геноме комплекса *M. tuberculosis* с одновременным предоставлением информации о наиболее частых мутациях, связанных с устойчивостью к рифампицину.
- Система GeneXpert® и анализ Xpert MTB/RIF в настоящее время являются единственной отработанной технологией, представляющей собой новое поколение автоматизированных диагностических платформ. Другие находятся в стадии создания разработки опытного образца.

Чувствительность и специфичность

- Для выявления ТБ Xpert MTB/RIF оказывается значительно более чувствительным, чем микроскопия.
 - Чувствительность близка к 100 % для случаев ТБ с положительным результатом мазка мокроты.
 - Чувствительность превышает 70% для случаев ТБ с отрицательным мазком мокроты и положительным посевом. Диагностическая чувствительность становится выше при повторном исследовании.
- Для определения устойчивости к рифампицину чувствительность в сравнении с традиционным ТЛЧ на культуре превышает 95 %. Тест имеет высокую прогностическую значимость отрицательного результата, поэтому резуль-

таты, указывающие на чувствительность к рифампицину, можно рассматривать как подлинно чувствительные.

- Xpert MTB/RIF не исключает необходимости проведения традиционной микроскопии, посева и ТЛЧ, которые нужны для мониторинга лечения и выявления устойчивости к другим лекарственным препаратам, отличным от рифампицина.
- В настоящее время Xpert MTB/RIF не рекомендуется для мониторинга ответной реакции на лечение ТБ.

1.6 Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA)

Описание

- После выделения ДНК и ПЦР амплификации специфического региона ДНК, ассоциированного с устойчивостью, мутации выявляются по наличию или отсутствию связывания с зондами, которые проявляются в виде цветных участков на полоске (стрип).
- «Прямое тестирование» можно проводить на образцах с положительным результатом мазка мокроты. Результаты такого тестирования можно получить через несколько часов. Новое поколение анализов молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами, которое можно было бы использовать для прямого тестирования образцов с отрицательным результатом мазка мокроты, находится в процессе рассмотрения.
- «Непрямое тестирование» проводится на культуре, выросшей из образца мокроты больного. Для проведения этого теста также требуется несколько часов, но поскольку для роста культуры требуются недели или месяцы, общее время, необходимое для этого теста, значительно превышает время, необходимое для прямого тестирования.
- Тесты молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA) проводятся в лабораториях референс-уровня, т.к. для этого требуются специально выделенные помещения для подготовки и амплификации ДНК, соблюдение требований второго уровня биобезопасности для обработки мокроты или третьего уровня биобезопасности, если необходимы манипуляции с культурами.

Анализ GenoType® MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Германия)

- Анализ продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность для выявления устойчивости к изониазиду и рифампицину у больных с положительным результатом мазка мокроты.
- Анализ способен определять, является ли устойчивость к изониазиду следствием мутаций в генах *katG* или *inhA*:
 - Мутация в гене *KatG* соответствует устойчивости к высокодозному изониазиду.

- Мутация в гене *InhA* соответствует устойчивости к изониазиду и этионамиду, но не к высокодозному изониазиду.
- Соответствие между генетическими мутациями для устойчивости к изониазиду и этионамиду не является стопроцентной (т.е. некоторые мутации в гене *katG* могут быть чувствительными к высокодозному изониазиду; некоторые мутации в гене *inhA* могут быть чувствительными к этионамиду).

Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Бельгия)

- Анализ предоставляет результаты только для распространенных мутаций в гене *rpoB*, которые ассоциируются с устойчивостью к рифампицину (подобно анализу Xpert MTB/RIF).

1.7 Использование анализа Xpert MTB/RIF для диагностики МЛУ-ТБ

В качестве первичного диагностического теста у людей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ должен применяться анализ Xpert MTB/RIF нежелательно традиционные исследования микроскопии, культуральные исследования и ТЛЧ.

- Рифампицин является самым важным противотуберкулезным препаратом первого ряда; в большинстве стран свыше 90% штаммов с устойчивостью к рифампицину также устойчивы к изониазиду.
- Положительный результат для рифампицина служит индикатором того, что у пациента может быть МЛУ-ТБ, в то время как отрицательный результат у образца, идентифицированного как положительный в отношении *M. Tuberculosis*, делает диагноз МЛУ-ТБ весьма маловероятным.

Положительный результат для устойчивости к рифампицину является индикатором того, что у пациента может быть МЛУ-ТБ, но как в случае с любым тестом возможны и ложноположительные результаты.

- Если пациент поступает из группы населения, где распространенность МЛУ-ТБ составляет более 10%, то считается, что он имеет весьма высокую вероятность наличия МЛУ-ТБ. Таких больных следует лечить по схеме МЛУ-ТБ. Примером могут служить:
 - Впервые выявленные больные ТБ из стран с высокой распространенностью МЛУ-ТБ, таких как Россия и Восточная Европа.
 - Больные, безуспешно лечившиеся противотуберкулезными препаратами первого ряда в большинстве стран.
 - Рецидивы после успешного лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда в некоторых странах.
- Если пациент поступает из группы населения, где распространенность МЛУ-ТБ составляет от 2% до 10%, следует принять во внимание возможность получения ложноположительного результата. Таких больных следует лечить по схеме МЛУ-ТБ до получения подтверждающих результатов ТЛЧ. Это:
 - Впервые выявленные больные ТБ из стран с высокой

распространенностью МЛУ-ТБ, таких как Китай, ЮАР или Южная Корея.

- Рецидивы после успешного лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда в некоторых странах.
- Если пациент поступает из группы населения, где распространенность МЛУ-ТБ составляет менее 2%, следует принять во внимание вероятность получения ложноположительного результата. Эти больные, при наличии клинической стабильности, могут начинать лечение по схемам противотуберкулезных препаратов первого ряда до получения подтверждающих результатов ТЛЧ.
- Даже в территориях с низкой распространенностью МЛУ впервые выявленного больного ТБ с ВИЧ-инфекцией можно рассматривать в качестве кандидата для лечения по схеме МЛУ, в особенности, если нет возможности своевременно провести подтверждающий тест (предпочтительно в течение семи дней).

Подтверждающее тестирование после проведения анализа Xpert MTB/RIF с положительным результатом в отношении устойчивости к рифампицину.

- Анализ Xpert MTB/RIF можно повторить в случае, когда есть подозрение на путаницу в маркировке или другие подобные проблемы. Он не считается подтверждающим тестом, который требует использования другого метода.
- Подтверждающий тест должен иметь небольшое оборотное время и проводиться, как минимум, к изониазиду и рифампицину. Обычно используются тесты молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами или MGIT.
- В настоящее время проведение подтверждающего ТЛЧ после получения положительного результата в отношении устойчивости к рифампицину в анализе Xpert MTB/RIF является требованием большинства национальных руководств. Даже если относительно диагноза МЛУ-ТБ нет никаких сомнений, знание устойчивости к препаратам, отличным от рифампицина, может помочь в проведении терапии.
- Даже если подтверждающий ТЛЧ указывает на полную чувствительность, не следует автоматически возвращать режим лечения к схемам терапии препаратами первого ряда.

Некоторый опыт работы с больными, которые имели несогласованные результаты генотипических и фенотипических тестов, существует. Такие случаи следует рассматривать с большой тщательностью.

Что нужно делать с результатами Xpert MTB/RIF, которые оказываются положительными в отношении устойчивости к рифампицину

Если распространенность МЛУ среди населения:	Тогда:
Более 10 процентов	Начинать лечение по режиму МЛУ.
От 2 до 10 процентов	Начинать лечение по режиму МЛУ и, в зависимости от результатов подтверждающего ТЛЧ, подумать о переходе к схемам лечения препаратами первого ряда.
Менее 2 процентов	Начинать лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда, если пациент клинически стабилен, и в зависимости от результатов подтверждающего ТЛЧ или в случае ухудшения клинического состояния пациента, подумать о переходе на режим лечения МЛУ. Подумайте о начале эмпирического лечения по режиму МЛУ, если пациент является ВИЧ-положительным, и ожидается длительная задержка в получении результатов подтверждающего ТЛЧ.

1.8 Предполагаемый диагноз МЛУ-ТБ

Предполагаемый МЛУ-ТБ – это диагноз, который ставится больному с высоким риском МЛУ-ТБ. В таком случае принимается клиническое решение о начале лечения МЛУ-ТБ до получения результатов ТЛЧ.

- Такая ситуация должна быть редкой, но она может возникать, когда нет возможности проводить быстрые ТЛЧ, а результаты ТЛЧ, основанные на культуральных методах, еще не получены. Это особенно важно, когда клиническое состояние больного неудовлетворительное.
- Эмпирическое лечение по режиму МЛУ можно скорректировать после получения результатов ТЛЧ, основанных на культуральных методах.
- Если по какой-то причине результаты ТЛЧ, проведенные с использованием культур, отсутствуют (например, в результате контаминации), эмпирическое лечение по режиму МЛУ следует продолжать в течение всего времени терапии.

Нижеследующие группы больных отвечают критериям постановки предположительного диагноза МЛУ-ТБ и непосредственного включения в программу лечения по режиму МЛУ:

- Безуспешное повторное лечение по схемам с использованием препаратов первого ряда (ранее известным как режимы лечения категории II).
- Семейные контакты с зарегистрированными больными МЛУ-ТБ, у которых развился активный туберкулез.
- Семейные контакты больных с предположительным диагнозом МЛУ-ТБ (больные, которые умерли во время лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда без результатов ТЛЧ) в условиях высокой распространенности МЛУ.
- Безуспешное лечение по новым схемам лечения противотуберкулезными препаратами (ранее известным как режимы лечения категории I) в некоторых ситуациях. Распространенность МЛУ у этих больных варьируется, но во многих территориях такие больные обычно имеют МЛУ-ТБ.

Древо решений для постановки предположительного диагноза МЛУ-ТБ



Адаптировано из документа «Лечение МЛУ-ТБ: Практическое руководство» (*Management of MDR-TB: A field guide* (WHO/HTM/TB/2008.402a)).

1.9 Диагноз ШЛУ-ТБ

Кто должен проходить тестирование на наличие устойчивости к противотуберкулезным препаратам второго ряда?

- В программах, располагающих возможностями проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда, все больные с диагнозом МЛУ-ТБ должны проходить тестирование на наличие ШЛУ-ТБ.
- Там, где возможности ТЛЧ к препаратам второго ряда весьма ограничены, возможность тестирования на ШЛУ-ТБ может быть закреплена за больными с факторами риска ШЛУ-ТБ, такими как:
 - устойчивые положительные результаты мазков мокроты или посевов после восьми месяцев лечения МЛУ-ТБ.
 - близкий контакт с больным, имеющим документально подтвержденный диагноз ШЛУ-ТБ.
 - близкий контакт с больным, который безуспешно лечился или безуспешно лечится от МЛУ-ТБ.
 - хронические больные ТБ с неясной историей применения противотуберкулезных препаратов второго ряда (например, больные с многочисленными курсами терапии препаратами первого ряда в анамнезе).

Тестирование на ШЛУ-ТБ

- Диагностика ШЛУ-ТБ осуществляется посредством традиционного фенотипического ТЛЧ для инъекционных препаратов (канамицин/амикацин и капреомицин) и фторхинолона.
- Коммерчески доступные молекулярные анализы гибридизации с типоспецифичными зондами (например, GenoType® MTBDRsl) определяют мутации устойчивости к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Однако достоверность результатов LPA для ТЛЧ к препаратам второго ряда еще полностью не установлена, они пока не могут прийти на смену традиционным фенотипическим ТЛЧ к препаратам второго ряда.
 - LPA для ТЛЧ к препаратам второго ряда можно использовать в качестве первоначальных тестов для образцов с положительным результатом мазка мокроты для выбора исходного лечения больных с подозрением на наличие ШЛУ-ТБ на то время, пока ожидается получение под-

тверждающих результатов традиционного фенотипического тестирования.

- ЛРА, которые показывают генетические мутации, ассоциированные с устойчивостью к препаратам второго ряда, можно использовать для направления процесса выбора противотуберкулезных препаратов второго ряда.
- ЛРА, дающие отрицательный результат в отношении устойчивости к препаратам второго ряда, не исключают устойчивости. Если существует большое подозрение на наличие устойчивости, штамм следует считать устойчивым к препаратам второго ряда до получения результатов подтверждающего теста ТЛЧ к препаратам второго ряда.

1.10 Диагностика внелегочного МЛУ-ТБ

Общие положения

- Внелегочный ТБ недостаточно диагностируется вследствие того, что сложно выделить *M. tuberculosis* из внелегочных образцов.
- Небактериологические тесты, в том числе рентгенологические исследования и биохимические анализы образцов, играют важную роль в диагностике внелегочного ТБ, поскольку бактериологические данные, имеющие решающее значение, могут быть недостаточными.
- Установление диагноза внелегочного ТБ может быть особенно сложным у ВИЧ-положительных больных, поскольку его характеристики сходны с характеристиками других оппортунистических инфекций.

Бактериологическое тестирование

- Образцы мокроты также следует направлять для исследований мазка, посева и Xpert MTB/RIF, даже если рентгеновские снимки не указывают на наличие заболевания паренхимы. Легочный ТБ часто сопровождается внелегочным ТБ, даже если не является клинически очевидным.
- Биопсии (в том числе игольная аспирация для сбора гнойной жидкости) дают наибольшую информативность при проведении микроскопии мазка, посева или Xpert MTB/RIF. Процедура биопсии лимфатического узла объясняется в разделе 19.1.
- Образцы жидкостей, полученных при помощи аспирации (например, плевральной жидкости), можно направлять для исследований мазка, посева и Xpert MTB/RIF, но их информативность часто оказывается низкой. Отрицательный результат не следует рассматривать в качестве окончательного доказательства отсутствия внелегочного ТБ у больного.
- Чувствительность мазка, посева и Xpert MTB/RIF в материалах, полученных в результате биопсии и аспирации, обычно выше у ВИЧ-положительных больных.
- Так же как и для образцов мокроты, чувствительность Xpert MTB/RIF при работе с внелегочными образцами выше, чем у микроскопии мазка, но ниже чем у посевов.

Эмпирическое лечение внелегочного ТБ

- Новые случаи внелегочного ТБ среди людей, имеющих семейные контакты с больными МЛУ-ТБ, следует лечить по режиму МЛУ-ТБ, основанному на результатах ТЛЧ исходного случая заболевания. Например, больного с впервые выявленным ТБ плевры, который имел семейный контакт с больным МЛУ-ТБ, следует лечить по режиму МЛУ-ТБ.
- Новые внелегочные проявления заболевания (новые случаи плеврального выпота, новые случаи асцита и т.д.) во время лечения ТБ препаратами первого ряда могут быть связаны с безуспешным лечением и являться признаком лекарственной устойчивости. У таких больных можно рассмотреть вариант эмпирического лечения МЛУ-ТБ.

Характеристики наиболее распространенных форм внелегочного ТБ

Локализация внелегочного ТБ

Клинические и рентгенологические признаки	Исследование материала	Бактериологическое тестирование
ТБ лимфатических узлов (туберкулезный лимфаденит) Шейная лимфаденопатия (скрофула) - это самый распространенный тип. Гнойный дренаж или бактериальная суперинфекция может возникнуть у хронических или не получающих должного лечения больных.	Гранулематозная ткань может быть определена при цитологическом исследовании.	Мазок, посев или молекулярное тестирование материала, полученного в результате проведения аспирации лимфатических узлов, часто имеют положительный результат (для получения инструкций по проведению аспирации лимфатических узлов см. раздел 19.1).
ТБ плевры (плеврит) Симптомы неспецифичны: одышка, боль в груди и кашель. При рентгенологическом исследовании грудной клетки может быть виден односторонний свободный плевральный выпот.	Экссудативный плевральный выпот: Белок/сывороточный белок > 0,5; АДГ плеврального выпота / сывороточная АДГ > 0,6; или АДГ плеврального выпота > двух третей верхней границы нормы для АДГ сывотки. Повышенный уровень лейкоцитов в крови с преобладанием лимфоцитов. Повышенный уровень аденозиндезаминазы (АДА).	Плевральный биоптат имеет большую результативность посева, чем плевральная жидкость. Если плевральную жидкость направляют на посев, чувствительность будет выше при наличии большего объема материала (50 куб. см). Культуральное и молекулярно-генетическое исследование аспирата плевральной жидкости часто дает отрицательный результат.

Локализация внелегочного ТБ	Клинические и рентгенологические признаки	Исследование материала	Бактериологическое тестирование
<p>ТБ позвоночника (болезнь Потта)</p>	<p>Симптомы включают хроническую боль в спине (обычно в грудном отделе позвоночника), неврологические симптомы (из-за включения в процесс ствола спинного мозга и нервных окончаний) или деформацию позвоночника (горб). В хронических случаях могут образовываться дренирующие свищевые ходы. На рентгене или КТ отмечают деструкцию костной ткани или абсцессы.</p>	<p>Часто в территориях с ограниченными ресурсами биопсия или аспирация жидкости не проводится.</p>	<p>Мазок, посев или молекулярное тестирование материала, полученного после проведения биопсии кости или аспирации жидкости, обычно имеют положительный результат.</p>
<p>ТБ суставов</p>	<p>Появление подострой или хронической суставной боли, потепление и отек (обычно в одном крупном суставе, таком как бедренный, коленный или лодыжка).</p>	<p>Синовиальная жидкость с признаками воспаления (мутная, с повышенным уровнем лейкоцитов).</p>	<p>Аспират синовиальной жидкости может иметь положительный результат мазка, посева или молекулярного исследования. Чувствительность этих исследований выше для биоптата синовиальной ткани.</p>

Локализация внегочного ТБ	Клинические и рентгенологические признаки	Исследование материала	Бактериологическое тестирование
Туберкулез ЦНС (ТБ менингит, интракраниальная туберкулома)	Появление подострой или хронической головной боли, ригидность затылочных мышц и повышенная температура.	СМЖ имеет низкий уровень глюкозы, высокий уровень протеина, уровень лейкоцитов < 1000 клеток/мм3 с лимфоцитарным преобладанием (подобно криптококковому менингиту у ВИЧ-положительных больных).	Культуральные и молекулярные исследования СМЖ часто дают отрицательный результат.
Урогенитальный ТБ	Диурия, гематурия, боль в боку, повышенная температура. Рентгенологическое исследование может показать наличие кальцинатов в тканях почек или мочеочника.	Пиурия, гематурия.	Культуральные и молекулярные исследования мочи часто имеют положительный результат.
Перитонеальный ТБ	Подострое или хроническое начало асцита, повышенная температура, боль в животе. КТ может иметь разные изображения, но показывает диффузные включения и увеличенные лимфатические узлы.	Экссудативная перитонеальная жидкость: сывороточно-асцитический альбуминовый градиент < 1,1 г/децилитр. Повышенный уровень лейкоцитов в крови с преобладанием лимфоцитов. Повышенный уровень аденозиндезаминазы.	Лапароскопия или лапаротомия показывают диффузные перитонеальные включения с образованием узлов/уплотнений. Культуральные и молекулярные исследования перитонеального биоптата часто имеют положительный результат. Перитонеальная жидкость часто имеет отрицательный результат культурального и молекулярного исследования.

1.11 Диагностика МЛУ-ТБ у детей

Общие положения

- Поскольку дети не всегда могут откашлять мокроту для получения лабораторного образца, зачастую у них бывает сложно получить посев и провести ТЛЧ. Также у детей вероятнее встречается внелегочный ТБ или легочный ТБ с низким бактериовыделением.
- Большинство детей старше 6 лет можно научить откашливать мокроту для получения лабораторного образца.
- Процедуры аспирации желудочного содержимого и стимуляции мокротоотделения объясняются в главе 19.

Предполагаемый диагноз МЛУ-ТБ у детей, состоящих в семейном контакте с больными МЛУ-ТБ.

- Любых маленьких детей с диагнозом активного ТБ, которые имеют семейные контакты с больным МЛУ-ТБ, следует рассматривать как больных с предположительным МЛУ-ТБ до получения бактериологических доказательств обратного (для получения информации о лечении МЛУ-ТБ у детей см. Главу 5).
- Необходимо сделать все возможное для получения у ребенка образца мокроты для проведения ТЛЧ (культурального исследования и Xpert MTB/RIF). И хотя дети больных МЛУ-ТБ почти всегда имеют МЛУ-ТБ, в моделях их лекарственной устойчивости могут наблюдаться некоторые различия, которые повлияют на выбор схемы лечения.
- Члены семьи также должны проходить скрининг на активный ТБ; результаты ТЛЧ, полученные для этих членов семьи, могут предоставить информацию для выбора схемы лечения ребенка.

Предполагаемый диагноз МЛУ-ТБ у детей, которые безуспешно лечатся противотуберкулезными препаратами первого ряда.

- Часто лабораторное подтверждение лекарственной устойчивости бывает сложно получить, поэтому врачам-клиницистам требуется достаточная уверенность для начала лечения МЛУ-ТБ на основании клинических или рентгенологических данных о безуспешно проводимой терапии противотуберкулезными препаратами первого ряда.

- Дети старшего возраста, особенно подростки, известны своим недисциплинированным лечением, поэтому прежде чем объявить о безуспешном лечении препаратами первого ряда, можно попробовать улучшить соблюдение больным требований терапии. Обычно эти попытки состоят из откровенных и неосуждающих бесед с подростками и дополнительных мер для гарантии того, что лечение проводится при стопроцентном непосредственном наблюдении со стороны медработника.

1.12 Диагностика МЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ

Хpert MTB/RIF является рекомендованным тестом для выявления лекарственной устойчивости в каждом случае ВИЧ-ассоциированного ТБ.

- Нелеченый МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных несет за собой высокие показатели смертности. Больше смертей от МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных происходит до постановки диагноза МЛУ-ТБ.
- В условиях с высокой распространенностью МЛУ-ТБ, таких как в странах Африки южнее Сахары, это означает, что большинство больных ТБ должно проходить тестирование при помощи Хpert MTB/RIF.

Предположительный диагноз МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных

- Лабораторное подтверждение МЛУ-ТБ может быть сложным или невозможным (например, для внелегочного ТБ) для многих больных с сочетанной инфекцией, поэтому важно эмпирическое лечение МЛУ-ТБ.
- Вследствие высокой смертности среди ВИЧ-положительных больных, не получающих лечения МЛУ-ТБ, у больных с высоким риском МЛУ-ТБ следует подумать о проведении эмпирического лечения препаратами второго ряда.
- ВИЧ-положительные люди, имеющие семейные контакты с известными больными МЛУ-ТБ, должны получать эмпирическое лечение МЛУ-ТБ в случае развития у них активного ТБ. Та же рекомендация применима для всех людей, состоящих в семейном контакте с больным МЛУ-ТБ, но она особенно настоятельна для ВИЧ-положительных контактов.
- Больные, соответствующие программному определению безуспешного лечения по стандартной схеме препаратов первого ряда (например, наличие положительного мазка мокроты на пятом месяце терапии), должны безотлагательно начинать лечение по режиму МЛУ-ТБ.

У больных, получающих лечение по поводу предполагаемого лекарственно-чувствительного ТБ, МЛУ-ТБ часто путают с воспалительным синдромом восстановления иммунитета.

- Воспалительный синдром восстановления иммунитета - это усиленный иммунный ответ на предшествующую недиагностированную оппортунистическую инфекцию (демаскирующий ВСВИ) или обострение частично или полностью успешно пролеченной оппортунистической инфекции (парадоксальный ВСВИ).
- ТБ ВСВИ может проявляться в виде высокой температуры, увеличения лимфатических узлов, прогрессирования легочных инфильтратов, затруднения дыхания или новых внелёгочных проявлений.
- ТБ ВСВИ от умеренного до среднего встречается относительно часто, особенно у больных с тяжелой иммуносупрессией (уровень CD4 < 50 клеток/мм³), однако тяжелые формы синдрома оказываются редкими.
- ТБ ВСВИ может быть неотличимым от демаскировки недиагностированного и нелеченого МЛУ-ТБ у больных, которые, как предполагается, страдают лекарственно-чувствительным ТБ.
- Больные с подозрением на ТБ ВСВИ должны пройти диагностическое обследование на предмет других возможных оппортунистических инфекций, а также такие диагностические тесты, как Xpert MTB/RIF для исключения МЛУ-ТБ.

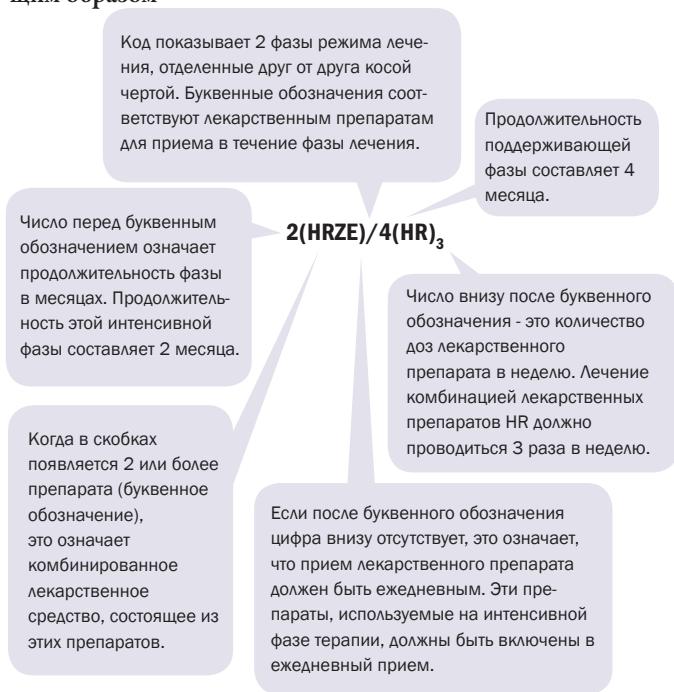
Ссылки

- *2013 Tuberculosis Diagnostic Technology and Market Landscape*. UNITAID; 2013.
- Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: система Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2011.4). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363(11): 1005-15.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis—2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011.
- *Management of MDR-TB: A field guide* (WHO/HTM/TB/2008.402a). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009.
- Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 667-76.
- Стратегические рекомендации по определению лекарственной чувствительности (ОЛЧ) к противотуберкулезным препаратам второго ряда (WHO/HTM/TB/2008.392). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
- Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения (WHO/HTM/TB/2011.2). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011.
- Satti H, McLaughlin MM, Seung KJ, Becerra MC, Keshavjee S. High risk of drug-resistant tuberculosis when first-line therapy fails in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(1): 100-6.
- Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе (WHO/HTM/TB/2012.11). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012.
- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. «Врачи без границ» и «Партнеры во имя здоровья»; 2013.

2 Лекарственная и вспомогательная терапия

2.1 Стандартные коды для написания схем лечения ТБ

Пример 1: Часто применяемая схема лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда записана следующим образом



Адаптировано из: Лечение ТБ при сочетанном ведении ТБ-ВИЧ (*Tuberculosis care with TB-HIV co-management* (WHO/HTM/HIV/2007.01)).

Пример 2: Часто применяемая схема лечения МЛУ-ТБ записана следующим образом:

8Km₆-Lfx₇-Eto₇-Cs₇-Z₇/12Lfx₇-Eto₇-Cs₇-Z₇

- Фаза лечения с использованием инъекционного препарата составляет восемь месяцев и включает инъекционный препарат, который применяется шесть дней в неделю, и четыре

пероральных препарата для приема семь дней в неделю.

- Поддерживающая фаза составляет 12 месяцев и включает четыре пероральных препарата для приема семь дней в неделю.

Описание противотуберкулезных препаратов, их побочных эффектов и требования мониторинга

Название препарата (сокращенное название)	Описание и дозы для взрослых	Побочные эффекты	Требования к мониторингу и мониторинги
Изониазид (H)	Описание: бактерицидный препарат, ингибирует синтез миколовой кислоты, наиболее эффективно в пролиферирующих клетках; метаболизируется в печени. Доза: 300 мг в день или 900 мг два или три раза в неделю.	Часто: гепатит (от 10 до 20 % пациентов имеют повышенный уровень трансаминаз), периферическая нейропатия (в зависимости от дозы; повышенный риск при истощении, алкоголизме, диабете, сопутствующем приеме аминогликозидов или EtO). Реже: гинекомастия, сыпь, психоз, судороги.	Мониторинг: рекомендуется первичный и ежемесячный контроль ферментов печени, особенно, для пациентов в возрасте старше 50 лет. Комментарии: при приеме большой дозы или риске периферической нейропатии (диабет, алкоголизм, ВИЧ и др.) назначать с пиридоксином 50 мг в день.
РИФАМИЦИНЫ Рифампицин (R) Рифабутин (Rfb)	Описание: бактерицидный препарат; ингибирует синтез белка путем блокирования транскрипции и синтеза иРНК (информационной РНК); метаболизируется в печени. Доза: R: 600 мг в день, Rfb: 300 мг в день.	Часто: выделения секрета оранжевого цвета, проходящее повышение активности трансаминаз, гепатит, желудочно-кишечное расстройство. Реже: холестатическая желтуха	Мониторинг: рекомендуется проверить исходный уровень ферментов печени, при появлении симптомов (желтуха, утомляемость, потеря аппетита, слабость или тошнота и рвота) анализ следует повторить.

Название препарата (сокращенное название)	Описание и дозы для взрослых	Побочные эффекты	Требования к мониторингу и комментарию
Пиразинамид (Z)	<p>Описание: бактерицидный препарат; механизм действия не ясен; эффективен в кислотной среде (например, при заболевании с полостями распада, с внутриклеточным расположением микроорганизмов); метаболизируется в печени, выводится почками.</p> <p>Доза: 15 – 40 мг/кг в день.</p>	<p>Часто: артрит/боли в суставах, гепатотоксичность, гиперурикемия, боль в животе</p> <p>Реже: нарушение контроля уровня сахара в крови, сыпь.</p>	<p>Мониторинг: исходный уровень ферментов печени; при болях в суставах, артрите или симптомах подагры измерить уровень мочевой кислоты.</p> <p>Комментарии: обычно назначается один раз в день, но на начальном этапе возможно разделение дозы на несколько приемов для улучшения переносимости.</p>
Этамбутол (E)	<p>Описание: бактериостатический препарат при стандартном дозировании (15 мг/кг); ингибирует метаболизм липидов и клеточных стенок; выводится почками.</p> <p>Доза: 15-25 мг/кг</p>	<p>Часто: обычно переносится хорошо.</p> <p>Реже: неврит зрительного нерва, желудочно-кишечные расстройства, артрит/ артралгия.</p>	<p>Мониторинг: первичная и ежемесячные проверки остроты зрения, хроматического зрения на красный/зеленый цвета при суточной дозе свыше 15 мг/кг (потеря более 10% зрения считается значительной); регулярные опросы пациента на предмет симптомов нарушения зрения.</p>

АМИНОГЛИКОЗИДЫ	Описание: бактерицидные препараты; аминогликозиды ингибируют синтез белка путем нарушения рибосомной функции;	Часто: боль в месте инъекции; протенинурия; потеря электролитов (наиболее часто при приеме Ст); кохлеарная ототоксичность (потеря слуха, в зависимости от дозы)	Мониторинг: проверка исходного уровня, а затем ежемесячно: креатинин, мочевина и сывороточный калий;
Амикацин (Am)			
Канамицин (Km)			
Стрептомицин (S)	менее эффективны в кислых, внутриклеточных средах; полипептиды		
ПОЛИПЕПТИДЫ	являются ингибиторами транслкации		
Капреомицин (Cm)	пептидил-тРНК и инициации синтеза белка; выводятся почками.	Реже: нефротоксичность (в зависимости от дозы накопления и максимальной концентрации); повышенный риск при почечной недостаточности, возможно, необратимого характера).	
	Доза: 15-20 мг/кг в день		

<p>Название препарата (сокращенное название)</p>	<p>Описание и дозы для взрослых</p>	<p>Побочные эффекты</p>	<p>Требования к мониторингу и комментари</p>
<p>ФТОРХИНОЛОНЫ</p>			
<p>Офлоксацин (Ofx)</p>	<p>Описание: бактерицидный препарат; ингибитор ДНК-гиразы, выводится почками.</p>	<p>Часто: обычно переносится хорошо, хорошо абсорбируется.</p>	<p>Мониторинг: лабораторный мониторинг не требуется.</p>
<p>Левифлоксацин (Lfx)</p>	<p>Доза: Ofx: 800 мг в день; Lfx: 750-1000 мг в день; Mfx: 400 мг в день.</p>	<p>Реже: диарея, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, головная боль, бессонница, светочувствительность, сыпь, вагинит, тендинит, психоз, судороги (реакции со стороны ЦНС наблюдаются почти исключительно у пациентов пожилого возраста).</p>	<p>Комментарии: не принимать с антацидами, сульфатом, препаратами железа, цинка, кальция или пероральными заменителями калия и магния; Lfx, Mfx имеют наибольшую активность в отношении микобактерий туберкулеза.</p>
<p>Моксифлоксацин (Mfx)</p>			
<p>Циклосерин (Cs)</p>	<p>Описание: бактериостатический препарат; аналог аланина; препятствует синтезу протеогликана клеточной стенки; выводится почками.</p> <p>Доза: 500-1000 мг в день</p>	<p>Часто: неврологические и психические нарушения, включая головные боли, раздражительность, нарушения сна, агрессивность и тремор.</p> <p>Реже: психоз, периферическая нейропатия, судороги (повышенный риск реакций со стороны ЦНС при сопутствующем приеме этанола, H₂O или других препаратов центрального действия), гиперчувствительность.</p>	<p>Мониторинг: для определения оптимальной дозы рассмотрите возможность проведения мониторинга концентрации препарата в сыворотке</p> <p>Комментарии: назначить 50 мг пиридоксина на каждые 250 мг Cs (с целью уменьшения неврологических побочных эффектов).</p>

ТИАМИДЫ

Этионамид (Ето)

Протионамид (Рто)

Описание: могут быть бактерицидными или бактериостатическими в зависимости от чувствительности микроорганизмов и концентрации препарата в месте локализации инфекции; группа карботиамидов, обнаруженная также в Thz, и пиридиновое кольцо, обнаруженное также в Н, являются существенными для их активности; метаболизируются в печени, выводятся почками.

Доза: 500-1000 мг в день

Часто: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, потеря аппетита); дисгевзия (металлический привкус); гипотиреоз (особенно при приеме вместе с ПАСКом).

Реже: артралгия, дерматит, гинекомастия, гепатит, импотенция, периферическая нейропатия, светочувствительность.

Мониторинг: проверка исходного уровня ферментов печени.

Комментарии: можно разделить дозу или назначить прием перед сном для улучшения переносимости; эффективность Ето и Рто считается одинаковой; Рто вызывает меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

<p>Название препарата (сокращенное название)</p>	<p>Описание и дозы для взрослых</p>	<p>Побочные эффекты</p>	<p>Требования к мониторингу и комментари</p>
<p>Параминосалициловая кислота (ПАСК)</p>	<p>Описание: бактериостатический препарат; нарушает метаболизм фолиевой кислоты (предполагается, что ингибирует биосинтез коэнзима F в метаболическом пути фолиевой кислоты); ацетилирование в печени, выводится почками. Доза: зависит от вида лекарственной формы</p>	<p>Часто: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея); гиперчувствительность, гипотиреоз (особенно при приеме с EtO). Реже: гепатит, электролитные аномалии. Взаимодействие лекарственных средств: пониженное ацетилирование H; пониженная абсорбция R в негранулированных препаратах; пониженное усвоение витамина B12.</p>	<p>Мониторинг: лабораторный мониторинг не требуется. Комментарии: PАСER® представляет собой гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, которые необходимо принимать с кислой пищей или питьем (например, с йогуртом или кислым соком); PАСER сохраняет стабильность до восьми недель при температуре 40 °С и влажности 75% и, следовательно, может предоставляться пациенту ежемесячно на условиях хранения без холодильной цепи; при необходимости хранения более 8 недель, требуется хранение в холодильнике с температурой ниже 15 °С.</p>

Бедаквилин (Bdq)

Описание: противотуберкулезный бактерицидный препарат группы диарихинолинов,

ингибирующий синтез АТФ

Доза: 400 мг один раз в день в течение двух недель, далее по 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель во время еды; период полувыведения препарата составляет 5,5 месяцев.

Часто: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, потеря аппетита); боль в суставах; головная боль.

Реже: удлинение интервала QT, гиперурикемия, фосфолипидоз (накопление фосфолипидов в тканях тела), повышенные аминокислоты трансферазы, боль в груди, кровохарканье. Возможен повышенный риск панкреатита.

Взаимодействие лекарственных средств: все ингибиторы и стимуляторы CYP3A4. Рифампицин (стимулятор CYP3A4) наполовину снижает концентрацию бедаквилина в крови; препараты, удлиняющие интервал QT (например, клофазимин, моксифлоксацин, противогрибковые препараты и многие другие) могут вызвать дополнительную кардиотоксичность – их применение показано только в случае отсутствия другой

Мониторинг: проверка исходного уровня QT интервала на ЭКГ, далее через 2 недели, через 1,2 недели и через 24 недели (проведение более частого мониторинга при наличии

риска удлинения интервала QT); прекратить применение в случае развития желудочковой аритмии или интервала QT с корректировкой Фридерация >500 мсек; ежемесячный контроль ферментов печени.

Комментарии: значительный дисбаланс случаев со смертельным исходом был отмечен в клиническом исследовании S208, стадия 2, где наиболее высокий показатель смертности был у принимающих бедаквилин (10 против 2 в группе принимающих плацебо; ОШ=5,1; P=.017). О случаях внезапной смерти во время исследования не сообщается. Совершеннолетность причин, приведших к смерти, не выявлена, и причина дисбаланса смертельных случаев не ясна.

<p>Название препарата (сокращенное название)</p>	<p>Описание и дозы для взрослых</p>	<p>Побочные эффекты</p>	<p>Требования к мониторингу и комментари</p>
<p>Линезолид (Lzd) лп</p>	<p>Описание: оксазолонин; ингибирует синтез белка; все чаще используется для лечения ШЛУ ТБ. Доза: 600 мг в день (снижить до 300 мг в случае развития серьезных побочных реакций или непереносимости).</p>	<p>Часто: диарея и тошнота. Реже: мигрень, головная боль, снижение уровня лейкоцитов и/или анемия; лактоацидоз, невропатия зрительного нерва или периферическая невропатия (может носить необратимый характер, и следует подумать о прекращении приема линезолида, сопоставив с риском непроходящей слепоты или непроходящей невропатии, приводящей к потере трудоспособности).</p>	<p>Мониторинг: осуществлять мониторинг периферической невропатии и неврогита зрительного нерва. Ежедневное проведение клинического анализа крови на начальном этапе, затем ежемесячно. При развитии симптомов лактоацидоза необходимо провести медицинское обследование, включающее анализ крови на молочную кислоту. Комментарий: все большие, принимающие линезолид, должны получать пиридоксин (дети: 5 – 10 мг в день; взрослые: 50 мг в день) не назначать пациентам, принимающим серотонинергические препараты, такие как ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, например, флуоксетин, сертралин, пароксетин), литий и т.д., так как это может вызвать серотониновый синдром; избегайте или тщательно контролируйте взаимодействие с трициклическими антидепрессантами.</p>

Клофазимин (Cfz)

Описание: риминофеназин; активен in vitro, но ограниченные клинические подтверждения эффективности.

Доза: препарат назначался по 100 - 200 мг в день (перорально). Использовалась схема: 200 мг в день в течение двух месяцев, далее по 100 мг в день.

Часто: изменение цвета кожи, конъюнктивы, роговицы, физиологических жидкостей на оранжевый/красный, сухость кожи, зуд, сыпь, ихтиоз, ксероз; желудочно-кишечная переносимость; светочувствительность

Реже: ретинопатия, тяжелые абдоминальные симптомы, кровотечение и кишечная непроходимость; удлинение QT интервала.

Мониторинг: только мониторинг симптомов.

Комментарии: изменение цвета кожи и выделений организма на оранжевый, красный или коричнево-черный проходит после прекращения приема препарата, но в течение длительного периода времени; следует избегать воздействия солнечных лучей, использовать сильные солнцезащитные средства.

Амоксицилин/ клавулановая кислота (Amx/Clv)

Описание: пенициллиновый/бета-лактамный ингибитор; очень ограниченные данные о клинической эффективности.

Доза: 80 мг/кг в день, разделенные на два приема.

Часто: диарея и дискомфорт в области живота наблюдаются наиболее часто; тошнота и рвота.

Реже: гиперчувствительность и сыпь; отмечены редкие побочные реакции со стороны других систем организма.

Мониторинг: только мониторинг симптомов.

Комментарии: лучше всего переносится и хорошо выводится, если принимать препарат в начале обычного приема пищи.

Название препарата (сокращенное название)	Описание и дозы для взрослых	Побочные эффекты	Требования к мониторингу и комментарию
Имипенем/циластатин (IpM/CiM)	<p>Описание: бета-лактамный/карбапенем (связанный с семейством антибиотиков пеницилина/цефалоспорины, но относится к классу карбапенемов); очень ограниченный клинический опыт. С учетом того, что имипенем быстро разрушается под воздействием дипептидаз почечного проксимального канала, назначается в комбинации с ингибитором дипептидазы циластатином.</p> <p>Доза: 1000 мг внутривенно каждые 12 часов.</p>	<p>Часто: диарея, тошнота или рвота.</p> <p>Реже: судороги (отмечаются при инфекциях ЦНС), сердцебиение, псевдомембранозный колит.</p>	<p>Мониторинг: только мониторинг симптомов.</p> <p>Комментарии: меропенем предпочтительнее при назначении детям, т.к. его прием ассоциируется с меньшим числом судорог; рекомендуется дозирование клавуланата (в виде AmX/CiX) 125 мг каждые 8 – 12 часов.</p>
Меропенем (Mpm)	<p>Описание: бета-лактамный/карбапенем(связан с семейством антибиотиков пеницилина/цефалоспорины, принадлежит к классу карбапенемов); очень ограниченный клинический опыт.</p> <p>Доза: 1000 мг внутривенно каждые восемь часов.</p>	<p>Часто: диарея, тошнота или рвота.</p> <p>Реже: судороги (но наблюдаются реже, чем при приеме имипенема), учащенное сердцебиение, псевдомембранозный колит.</p>	<p>Мониторинг: только мониторинг симптомов.</p> <p>Комментарии: меропенем предпочтительнее при назначении детям, т.к. его прием ассоциируется с меньшим числом судорог; рекомендуется дозирование клавуланата (в виде AmX/CiX) 125 мг каждые 8 – 12 часов.</p>

<p>Высокочувствительный изониазид (высокочувствительный И)</p>	<p>Описание: может быть бактерицидным или бактериостатическим в зависимости от чувствительности и концентрации, достигаемой в месте локализации инфекции; группа карбоинамидов, обнаруженная также в Thz- и пиридиновое кольцо, обнаруженное также в H, являются существенными для его активности; метаболизируется в печени, выводится почками.</p> <p>Доза: 500 – 1000 мг в день</p>	<p>Часто: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, потеря аппетита); дисгевзия (металлический привкус); гипотиреоз (особенно при приеме с ПАСКом).</p> <p>Реже: артралгия, дерматит, гинекомастия, гепатит, импотенция, периферическая нейропатия, светочувствительность.</p>	<p>Мониторинг: проверка исходного уровня ферментов печени и их ежемесячный контроль, особенно у пациентов в возрасте старше 50 лет.</p> <p>Комментарии: назначать с пиримидоном 50 мг в день.</p>
<p>Кларитромицин (Clr)</p>	<p>Описание: наиболее активен в отношении нетуберкулезных микобактерий, особенно комплекса <i>avium</i>, но некоторые изоляты ТБ чувствительны <i>in vitro</i>; ценность при лечении туберкулеза у людей не доказана, данные <i>in vitro</i> не являются особенно обнадеживающими (микобактериям ТБ свойственна резистентность к макролидам, характерная особенность, связанная с экспрессией гена <i>ermB</i>).</p> <p>Доза: 500 мг дважды в день</p>	<p>Часто: диарея, тошнота, нарушение вкуса, диспепсия, боли в животе/дискомфорт, головная боль, редко кожные аллергические реакции, печеночная токсичность, удлинение QT интервала, псевдомембранный колит, потеря слуха.</p>	<p>Мониторинг: регулярный лабораторный мониторинг не показан.</p> <p>Комментарии: данный препарат можно принимать во время еды или без еды; противопоказан пациентам, принимающим цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин, эрготамин или дигидроэрготамин.</p>

Название препарата (сокращенное название)	Описание и дозы для взрослых	Побочные эффекты	Требования к мониторингу и комментари
Тиоацетазон (Thz)	<p>Описание: известен как активный противотуберкулезный препарат (за счет ингибирующего циклопропанирования клеточной стенки микобактерии кислоты в микобактериях), но его роль в лечении МЛУ-ТБ установлена не четко, наблюдается перекрестная резистентность с некоторыми другими противотуберкулезными препаратами (Н, Ето/Рто, ПАСК), в целом является слабым бактериостатическим препаратом; предотвращает возникновение устойчивости при применении с другими препаратами первого ряда.</p> <p>Доза: 150 мг один раз в день</p>	<p>Часто: тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, кожные высыпания, суставные и мышечные боли, нейропатия.</p> <p>Редко: тяжелая кожная гиперчувствительность (включая синдром Стивенса-Джонсона), судороги, перемены настроения, гепатит, подавление деятельности костного мозга.</p>	<p>Мониторинг: регулярный лабораторный мониторинг не показан.</p> <p>Комментарии: противопоказан ВИЧ-инфицированным лицам из-за риска серьезных побочных эффектов (синдром Стивенса-Джонсона и смерть); лица азиатского происхождения также имеют более высокую частоту возникновения синдрома Стивенса-Джонсона; при лечении МЛУ-ТБ используется редко.</p>

Адаптировано из документа: «Tuberculosis: The Essentials, Fourth Edition (Глава 7, таблица 2) and Tuberculosis Drug Information Guide», Второе издание.

2.3 Дозировка противотуберкулезных препаратов для подростков и взрослых

Дозировка противотуберкулезных препаратов по весовой категории

Лекарственный препарат (аббревиатура, обычная форма отпуска)	Весовая категория			
	< 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	> 70 кг (также максимальная доза)
ГРУППА 1: ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА				
Изониазид (H) (100, 300 мг)	4-6 мг/кг в сутки	200-300 мг в сутки	300 мг в сутки	300 мг в сутки
Рифампицин (R) (150, 300 мг)	10-20 мг/кг в сутки	450-600 мг	600 мг	600 мг
Этамбутол (E) (100, 400 мг)	25 мг/кг в сутки	800-1200 мг	1200-1 600 мг	1600-2000 мг
Пиразинамид (Z) (500 мг)	30-40 мг/кг в сутки	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2 000-2500 мг
ГРУППА 2: ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Стрептомицин (S) (1-г флакон)	15-20 мг/кг в сутки	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин (Km) (1-г флакон)	15-20 мг/кг в сутки	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин (Am) (1-г флакон)	15-20 мг/кг в сутки	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин (Cm) (1-г флакон)	15-20 мг/кг в сутки	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
ГРУППА 3: ФТОРХИНОЛОНЫ				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	Обычная доза для взрослого составляет 800 мг	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левифлоксацин (Lfx) (250, 500 мг)	Обычная доза для взрослого варьируется от 750 до 1000 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг

Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	Обычная доза для взрослого составляет 400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
-------------------------------	--	--------	--------	--------

Gatifloxacin (Gfx) (400 mg)	Usual adult dose is 400 mg	400 мг	400 мг	400 мг
-----------------------------	----------------------------	--------	--------	--------

ГРУППА 4: ПЕРОРАЛЬНЫЕ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА

Этионамид (Eto) (250 мг)	15-20 мг/кг в сутки	500 мг	750-1000 мг	1000 мг
--------------------------	---------------------	--------	-------------	---------

Протионамид (Pto) (250 мг)	15-20 мг/кг в сутки	500 мг	750-1000 мг	1000 мг
----------------------------	---------------------	--------	-------------	---------

Циклосерин (Cs) (250 мг)	15-20 мг/кг в сутки	500 мг	750 мг	750-1000 мг
--------------------------	---------------------	--------	--------	-------------

Парааминосалициловая кислота (PASER®) (4-г пакет)	150 мг/кг в сутки	8 г	8 г	8-12 г
---	-------------------	-----	-----	--------

Парааминосалициловая кислота в форме натриевой соли

Доза может варьироваться в зависимости от производителя и препарата. Смотрите рекомендуемые производителем дозы препарата, указанные во вкладыше лекарственной упаковки.

ГРУППА 5: ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ДАННЫМИ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДОЛГОСРОЧНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Бедаквилин (Bdq)	Доза для взрослого составляет 400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 22 недель.
------------------	--

Линезолид (Lzd)	600 мг один раз в день для взрослых. Возможно прием препарата потребует прекратить через несколько месяцев вследствие побочных эффектов терапии.
-----------------	--

Клофазимин (Cfz)	5 мг/кг или 200 мг в сутки в течение двух месяцев, затем 100 мг ежедневно (ограниченные данные).
------------------	--

Амоксициллин/клавулановая кислота (Amx/Clv)	Доза для МЛУ-ТБ не определена четко. Некоторые врачи-клиницисты применяют дозу в 1000/250 мг три раза в день.
---	---

Имипенем/циластатин (Imp/Cln)	Обычная доза для взрослого составляет 1000 мг ВВ каждые 12 часов.
-------------------------------	---

Меропенем (Mpm)	Обычная доза для взрослого составляет 1000 мг ВВ каждые восемь часов.
-----------------	---

Высокодозный
изониазид (Высокая дозировка H) 16-20 мг/кг в сутки.

Кларитромицин (Clr) Обычная доза для взрослого составляет 500 мг два раза в день. Роль этого препарата в лечении МЛУ-ТБ неясна; обычно он не применяется.

Теоацетазон (Thz) Обычная доза для взрослого составляет 150 мг в сутки. Роль этого препарата в лечении МЛУ-ТБ неясна; обычно он не применяется. Препарат противопоказан для лечения больных с ВИЧ-инфекцией.

Адаптировано из «Руководства по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: Экстренное обновление 2008 г.» (WHO/HTM/TB/2008.402).

Примечание

- Доза противотуберкулезных препаратов основана на весе больного.
- Важно проводить ежемесячный мониторинг веса больного. Если больной набирает вес или переходит в более высокую весовую категорию, дозу лекарственного препарата следует скорректировать соответствующим образом.
- Однократный прием суточной дозы является обязательным для противотуберкулезных препаратов из групп 1, 2 и 3, поскольку считается, что это способствует повышению воздействия на возбудителя в результате создания пиковой концентрации препарата.
- Двукратный прием суточной дозы является отличной стратегией для сокращения побочных эффектов лечения препаратами группы 4. Многие больные могут переносить полную дозу этионамида и циклосерина раз в день, однократный прием суточной дозы разрешен для препаратов группы 4. Не существует каких-либо исследований сравнения эффективности однократного и двукратного приема суточной дозы препаратов группы 4. Традиционно их назначают для приема два раза в день для сокращения побочных эффектов терапии.

2.4 Перекрестная устойчивость

Перекрестная устойчивость между противотуберкулезными препаратами

Лекарственный препарат	Перекрестная устойчивость
Рифамицины	Рифампицин и рифабутин имеют высокие уровни перекрестной устойчивости.
Изониазид	Этионамид/протионамид могут иметь перекрестную устойчивость с изониазидом при наличии мутации в гене <i>inhA</i> .
Аминогликозиды и полипептиды	Амикацин и канамицин имеют очень высокую перекрестную устойчивость. Канамицин/амикацин и капремицин имеют умеренную перекрестную устойчивость. Стрептомицин имеет низкую перекрестную устойчивость с канамицином/амикацином .
Фторхинолоны	<p>Фторхинолоны имеют переменную перекрестную устойчивость.</p> <p>Существует перекрестная устойчивость между фторхинолонами более раннего (офлоксацин, цiproфлоксацин) и более позднего поколения (моксифлоксацин, гатифлоксацин).</p> <p>Левифлоксацин – это биологически активный энантиомер офлоксацина; таким образом, мутации, которые снижают чувствительность к офлоксацину, будут снижать чувствительность к левифлоксацину.</p> <p><i>In vitro</i>, штаммы, устойчивые к фторхинолонам более раннего поколения (например, офлоксацину) могут сохранять некоторую степень чувствительности к фторхинолонам более позднего поколения (например, к моксифлоксацину), однако клиническая значимость этих данных неизвестна.</p>
Тиоамиды	Этионамид и протионамид имеют полную перекрестную устойчивость.
Тиоацетазон	Перекрестная устойчивость с изониазидом, этионамидом/протионамидом и ПАСКом регистрировалась, однако в целом она считается низкой.

Ссылки

- Raviglione MC. *Tuberculosis: The Essentials*, Fourth Edition. Informa Healthcare USA; 2010.
- *Tuberculosis Care with TB-HIV Co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness* (IMAI). (WHO/HTM/HIV/2007.01, WHO/HTM/TB/2007.380). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2007.
- *Tuberculosis Drug Information Guide*, Second Edition. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2012.

3 Лечение МЛУ-ТБ

3.1 Обзор лечения лекарственно-чувствительного ТБ

Лечение лекарственно-чувствительного ТБ

Тип лекарственно-чувствительного случая	Схема лечения	Комментарии
Впервые выявленный случай	2HREZ/4HR	Для всех форм легочного и внелегочного ТБ, за исключением ТБ менингита и костно-суставного/спинального ТБ.
Впервые выявленный случай в условиях с высокими показателями устойчивости к изониазиду	2HREZ/4HRE	Используется в некоторых территориях с высокой устойчивостью к изониазиду, а также там, где ТЛЧ не проводится перед началом лечения.
Беременные	Применяйте только пероральные препараты первого ряда.	<p>Все беременные женщины должны получать пиридоксин 10 мг/день для предотвращения периферической нейропатии.</p> <p>Добавить фитоменадион (витамин К) перорально 10 мг/день на 15 дней до срока ожидаемых родов.</p> <p>Дать новорожденному в день рождения одну дозу фитоменадиона 1 мг.</p>
ТБ центральной нервной системы, костно-суставной и спинальный ТБ	2HREZ/10HR	<p>Разные руководства рекомендуют лечение продолжительностью от 6 до 12 месяцев.</p> <p>Принимая во внимание тяжесть этих форм внелегочного ТБ, здесь рекомендуется большая продолжительность лечения.</p>

Ранее леченные больные ТБ (рецидивы, случаи безуспешного лечения и случаи возвращения на лечение после отрыва)	2HREZ/4HR	У ранее леченных больных с результатами теста Xpert MTB/RIF, указывающими на чувствительность к рифампицину, следует исключить устойчивость к изониазиду быстрым ТЛЧ. Больные с безуспешным лечением препаратами первого ряда (что было установлено на основании бактериологических данных), которые находятся в тяжелом состоянии или отлично соблюдали требования лечения, в ожидании результатов подтверждающего ТЛЧ могут начать эмпирическое лечение по режиму МЛУ.
	или	
	3HREZ/5HRE	
	или	
	2SHREZ/	
	1HREZ/5HRE	

Примечания

- Если есть возможность, то ежедневный прием должен быть оптимальной частотой приема лекарственного средства для впервые выявленных больных легочным ТБ на протяжении всего курса терапии.
- Выбор схемы лечения для ВИЧ-положительных больных тот же, что и для ВИЧ-отрицательных, однако с точки зрения лекарственных взаимодействий применение рифабутина более предпочтительно при назначении ряда антиретровирусных препаратов (например, невирапина и ингибиторов протеазы ВИЧ).
- Изониазидная периферическая нейропатия чаще встречается у беременных и кормящих грудью женщин, пациентов с ВИЧ-инфекцией, алкогольной зависимостью, недостаточным питанием, диабетом, хроническим заболеванием печени и почечной недостаточностью. Такие больные наряду с противотуберкулезными препаратами должны получать превентивное лечение пиридоксином (5 - 10 мг/день перорально у детей; 10 мг/день перорально у взрослых).
- Рифампицин снижает эффективность пероральных контрацептивов. Пациенты могут выбрать пероральный контрацептив, содержащий высокую дозу эстрогена (50 мг), медроксипрогестерон ВМ или барьерный метод контрацепции (диафрагму, презерватив, внутриматочное средство).

3.2 Схемы лечения для моно- и полирезистентного ТБ

Исследования лекарственной устойчивости показали, что моно- и полирезистентный ТБ встречается чаще, чем МЛУ-ТБ.

- В территориях с ограниченными ресурсами монорезистентный и полирезистентный ТБ часто остается невыявленным из-за недостаточно широкой доступности ТЛЧ.
- Традиционные и быстрые ТЛЧ становятся все более доступными, поэтому врачи должны быть готовы к тому, что в будущем они будут встречаться с большим числом случаев моно- и полирезистентного ТБ.

Стандартизированные схемы лечения ВОЗ не предназначены для лечения моно- и полирезистентного ТБ.

- При отсутствии ТЛЧ лечение недиагностированного моно- и полирезистентного ТБ вероятнее всего будет проводиться по стандартизированным схемам противотуберкулезных препаратов первого ряда ВОЗ - либо по шестимесячной схеме для впервые выявленных больных (2HREZ/4HR), либо по восьмимесячной схеме для ранее леченных больных (2SHREZ/1HREZ/5HRE).
- Несколько когортных исследований исходов терапии по стандартизированной восьмимесячной схеме ВОЗ для случаев повторного лечения (2SHREZ/1HREZ/5HRE) при лечении моно- или полирезистентного ТБ продемонстрировали неудовлетворительные результаты (высокие показатели безуспешного лечения у больных с устойчивостью к изониазиду).
- В условиях проведения программы лечение моно- и полирезистентного ТБ по стандартизированным схемам ВОЗ продемонстрировало повышение риска безуспешной терапии и, что хуже, нарастания устойчивости до уровня МЛУ.

Тест Xpert MTB/RIF без проведения других исследований не может диагностировать моно- или полирезистентный ТБ.

- Поскольку Xpert MTB/RIF определяет наличие или отсутствие устойчивости только к рифампицину, моно- или полирезистентный ТБ невозможно диагностировать только при помощи этого анализа.

- При наличии устойчивости к рифампицину пациента следует лечить как больного МЛУ-ТБ.
- При отсутствии устойчивости к рифампицину пациента следует лечить как больного с полностью сохраненной чувствительностью. Если в популяции регистрируются высокие показатели моно- или полirezистентности, в том числе и к изониазиду, то в дальнейшем рекомендуется проведение ТЛЧ.
- Если риск лекарственной устойчивости у больного высокий, то следует запросить проведение полноценного ТЛЧ, даже если Хрерт МТВ/RIF имеет отрицательный результат в отношении устойчивости к рифампицину.

Схемы лечения моно- или полirezистентного ТБ

- Для определения лучшего лечения моно- и полirezистентного ТБ было проведено очень немного рандомизированных клинических испытаний. Такие испытания очень нужны, особенно в случае с монорезистентностью к изониазиду - наиболее распространенному типу лекарственно-устойчивого ТБ.
- При выборе схемы лечения моно- и полirezистентного ТБ следует соблюдать общие принципы лечения МЛУ-ТБ (см. Раздел 3.4).
- Лабораторный диагноз моно- и полirezистентного ТБ должен стать возможностью для проведения тщательной клинической оценки с обращением к прошлой истории болезни пациента для верификации его лечения и оценки риска нарастания устойчивости.
- Ошибки в назначении лекарственных препаратов для лечения моно- и полirezистентного ТБ - это обычный путь к нарастанию устойчивости и развитию М/ШЛУ-ТБ.

3.3 Примерные схемы лечения для распространенных моделей моно- и полирезистентного ТБ

Схемы лечения для моно- и полирезистентного ТБ

Модель устойчивости	Предлагаемые схемы	Комментарии
H (\pmS)	9REZ (или 9HREZ при наличии только комбинированных препаратов с фиксированными дозами).	Если высока вероятность того, что эффективность R сомнительна, используйте режим МЛУ плюс R.
H и E	3Km-R-Z-Lfx/6R-Z-Lfx.	Выбор инъекционного препарата должен быть основан на результатах ТЛЧ, если это тестирование доступно. Если высока вероятность того, что эффективность R сомнительна, используйте режим МЛУ плюс R.
H, E, и S (\pmZ)	Режим МЛУ плюс R.	
Любая модель устойчивости, которая не является МЛУ, включая устойчивость к R	Режим МЛУ плюс H.	

Примечания

- Все лекарственные препараты, используемые для лечения моно- и полирезистентности, должны иметь большую вероятность эффективности, т.е:
 1. результаты ТЛЧ указывают на чувствительность
 2. отсутствует возможность приобретения дополнительной устойчивости к препаратам первого ряда после сбора образца для проведения ТЛЧ
 3. препараты первого ряда никогда не использовались в безуспешной или в неэффективной схеме.
- Если считается, что существует большая вероятность неэффективности какого-либо из препаратов первого ряда, то следует использовать режим МЛУ плюс изониазид или рифампицин.

Оценка возможности нарастания устойчивости, проводимая перед началом терапии

- Нарастание устойчивости следует подозревать, когда больной непроизвольно лечился одним или двумя лекарственными препаратами, в то время как другие препараты в схеме были неэффективными вследствие устойчивости.
- Необходимо рассмотреть вероятность того, что нарастание устойчивости произошло с тех пор, как был получен образец ТЛЧ. ТЛЧ отражает состояние бактериальной популяции во время сбора мокроты, а не на момент получения результатов врачом.
- Часто результаты ТЛЧ приходят врачу через несколько месяцев после сбора образца для тестирования, и нарастание устойчивости происходит часто.

Мониторинг нарастания устойчивости во время лечения

- Проводите анализ Xpert MTB/RIF на 0-м, 2-м и 3-м месяце лечения. В случае развития устойчивости переводите больного на полноценный режим лечения МЛУ-ТБ. .

3.4 Принципы лечения МЛУ-ТБ

Количество препаратов в эффективной схеме

- Интенсивная фаза должна включать не менее четырех основных противотуберкулезных препаратов второго ряда с вероятной эффективностью и пиразинамид.
- Если препарат не соответствует критерию «вероятной эффективности», на него не следует рассчитывать, как на один из основных противотуберкулезных препаратов второго ряда, даже если он используется в лекарственной схеме.
- В случае неопределенных доказательств эффективности некоторых препаратов схема лечения может включать более пяти лекарственных средств.
- Препарат не следует применять в случае, когда у больного имеются явные противопоказания для его применения (например, значительное взаимодействие между лекарственными препаратами, перекрывающиеся профили токсичности, тяжелые аллергические реакции в анамнезе или беременность).

Пять критериев, соблюдение которых необходимо для того, что противотуберкулезный препарат можно было рассматривать как «вероятно эффективный» (не всегда есть возможность установить соответствие пяти критериям, поэтому часто требуется клиническая оценка).

1. Препарат не применялся в безуспешно работающей схеме лечения конкретного больного. Например, если больной ранее получал этамбутол или пиразинамид в составе безуспешной схемы препаратов первого ряда, ни один из этих препаратов не будет рассматриваться как вероятно эффективный.
2. Результаты ТЛЧ указывают на то, что штамм больного оказался чувствительным.
 - Достоверными считаются только результаты ТЛЧ для противотуберкулезных препаратов первого ряда, инъекционных препаратов и фторхинолонов. ТЛЧ для всех других препаратов считаются недостаточно надежными или стандартизированными для того, чтобы только на основании их результатов выстраивать ведение конкретного больного.

- Лабораторная устойчивость к пипразинамиду, этионамиду или ПАСКу в сочетании с историей их применения в безуспешной схеме настоятельно указывает на неэффективность препарата.
- 3. Отсутствие известной устойчивости к препаратам с высокой степенью перекрестной устойчивости.
- 4. Отсутствие известных тесных контактов с больным, имевшим устойчивость к препарату.
- 5. Исследования лекарственной устойчивости показывают, что при отсутствии ТЛЧ или применении препаратов, результаты ТЛЧ которых не являются надежными, у больных с подобной историей болезни ТБ устойчивость к препарату встречается редко.

Наращение устойчивости

- Из-за длительного оборотного времени, необходимого для некоторых типов ТЛЧ, больной может в течение нескольких месяцев находиться на лечении, прежде чем лаборатория предоставит результаты ТЛЧ.
- Необходимо принимать во внимание возможность приобретения большей устойчивости в течение этого времени. Если существует большая вероятность приобретения устойчивости к препарату после того, как образец был получен для проведения ТЛЧ, этот препарат не следует рассматривать как один из четырех основных противотуберкулезных препаратов второго ряда в схеме, но может быть включен в нее как дополнительный препарат.

Программные аспекты

- Больной принимает каждую дозу препарата под непосредственным наблюдением (DOT) на протяжении всего лечения. Каждая доза, принятая больным под наблюдением, регистрируется в карте лечения.
- Амбулаторная терапия под непосредственным наблюдением (DOT) может проводиться на базе медучреждения или на дому (такой подход обычно называют лечением с привлечением сил сообществ).
- Лечение осуществляется шесть или семь дней в неделю. В некоторых амбулаторных условиях, где работники здравоохранения не могут быть в распоряжении каждый день, распространенным является лечение, организованное шесть дней в неделю.

Стандартизированная терапия по сравнению с индивидуально подобранным лечением

- В программах лечения МЛУ-ТБ часто применяют комбинацию стандартизированных и индивидуальных подходов к лечению. Однако в ситуациях, где возможность проведения ТЛЧ отсутствует или ограничена тестированием только к одному или двум препаратам первого ряда, программы чаще всего используют только стандартизированный подход.
- Ниже представлены определения терминов, которые часто используются для описания стратегий лечения:
 - **Стандартизированное лечение или стандартизированная схема:** Все больные в определенной группе получают лечение по одной и той же схеме.
 - **Индивидуально подобранным лечением или индивидуальной схемой:** Каждая схема составлена на основании истории предшествующего лечения ТБ у больного и его результатов ТЛЧ.

Эмпирическое лечение

- Термин «эмпирическое» относится к началу лечения до постановки окончательного диагноза ЛУ-ТБ.
- Эмпирические схемы могут быть стандартизированными или индивидуальными.
- Например, эмпирическая схема лечения ШЛУ-ТБ относится к использованию схемы, составленной для лечения ШЛУ-ТБ до постановки диагноза ШЛУ-ТБ.

3.5 Выбор противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения МЛУ-ТБ

Группа 1: Пероральные препараты первого ряда (H, R, E, Z)

- Пиразинамид обычно добавляется к схемам МЛУ-ТБ первого ряда, если имеется документальное подтверждение чувствительности или, если результаты ТЛЧ неизвестны.
 - При хорошей переносимости пиразинамид обычно применяется на протяжении всего лечения, включая поддерживающую фазу. Некоторые врачи предпочитают останавливать лечение этим препаратом в конце инъекционной фазы, если больной испытывает побочные эффекты или имеет ограниченный процесс в легких.
 - Больные, которые уже безуспешно пролечились в течение одного или нескольких курсов терапии МЛУ-ТБ, вероятнее всего получали пиразинамид в течение длительного периода времени. У таких больных пиразинамид не применяется в плановом порядке, если только результаты ТЛЧ не указывают на сохраненную чувствительность.
- Обычно этамбутол не добавляют к схемам лечения МЛУ-ТБ. Но его можно добавить к схеме, если он соответствует критерию «вероятной эффективности». В случае его применения он должен использоваться на всем протяжении лечения, включая поддерживающую фазу.
- Препараты из группы рифамицинов более нового поколения, такие как рифабутин, имеют очень высокую перекрестную устойчивость с рифампицином и не используются в лечении МЛУ-ТБ.

Группа 2: Инъекционные противотуберкулезные препараты (Km, Am, Cm)

- Все больные должны получать инъекционный препарат при наличии документально подтвержденной чувствительности, или если препарат считается вероятно эффективным.
- Принимая во внимание высокие показатели устойчивости к стрептомицину у больных с МЛУ-ТБ, стрептомицин обычно не используется в схемах лечения МЛУ-ТБ.
- Канамицин, амикацин и капреомицин подходят для выбора инъекционного препарата. Решение о выборе инъ-

ексионного препарата для дальнейшего использования в схеме основывается на его стоимости, побочных эффектах и моделях устойчивости, распространенных в популяции. Результаты исследования устойчивости к препаратам второго ряда также могут повлиять на этот выбор.

Группа 3: Фторхинолоны (Ofx, Lfx, Mfx)

- Наиболее сильнодействующие доступные фторхинолоны представлены в нисходящем порядке, основанном на их активности *in vitro* и данных из исследований на животных, это: моксифлоксацин, левофлоксацин и офлоксацин.
- Ципрофлоксацин никогда не следует применять для лечения ТБ из-за его низкой эффективности по сравнению с другими фторхинолонами.
- Использование офлоксацина не рекомендуется вследствие его более низкой эффективности по сравнению с левофлоксацином. Левофлоксацин – это биологически активный энантиомер офлоксацина; фактически, левофлоксацин содержит в два раза больше активного энантиомера эквивалента дозы офлоксацина. Офлоксацин следует использовать только в случае, если левофлоксацин недоступен. Левофлоксацин часто используется для лечения МЛУ-ТБ главным образом вследствие его стоимости и доступности. При лечении ТБ дозировка левофлоксацина выше, чем при лечении бактериальной пневмонии. Для получения информации о дозировках противотуберкулезных препаратов смотрите раздел 2.3.
- Моксифлоксацин предназначен для особых случаев (например, высокий уровень устойчивости, распространенный процесс, почечная недостаточность).
- Хотя гатифлоксацин по своей эффективности в отношении ТБ похож на моксифлоксацин, он ассоциирован с серьезной гипо-/ гипергликемией и впервые развивающимся диабетом, поэтому рутинное использование этого препарата не рекомендуется.
- Фторхинолоны более позднего поколения (моксифлоксацин и гатифлоксацин) могут иметь некоторую эффективность в отношении штаммов, устойчивых к офлоксацину.

Группа 4: Пероральные бактериостатические противотуберкулезные препараты второго ряда (Eto/Pto, Cs, PAS)

- Этионамид и протионамид считаются наиболее действенными препаратами Группы 4
 - Эти препараты имеют некоторую перекрестную устойчивость с изониазидом. Этионамид и протионамид можно включать в схему лечения, если выявлены мутации в гене *inhA*, но на них не следует рассчитывать как на вероятно эффективные препараты.
- Циклосерин и ПАСК должны быть включены в схемы лечения МЛУ-ТБ. Эти препараты не имеют перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами. Поскольку комбинация этионамида/протионамида и ПАСКа часто приводит к возникновению желудочно-кишечных расстройств и гипотиреоза, эти препараты обычно используются вместе только в случаях, когда нужны три препарата из Группы 4.
- Молекулярная структура теризидона является близкородственной с молекулярной структурой циклосерина. Неизвестно, является ли этот препарат таким же эффективным, как циклосерин, поэтому в настоящее время рекомендуется использовать циклосерин, а не теризидон.
- Препараты из Группы 4 можно начать применять в небольшой дозировке с ее последующим увеличением в течение одной-двух недель для улучшения переносимости.

Группа 5: Противотуберкулезные препараты с ограниченными данными по эффективности или долгосрочной безопасности в лечении ЛУ-ТБ (Bdq, Lzd, Cfz, Amx/Clv, Imp/Cln, Mpm, Clr, Thz)

- Использование препаратов Группы 5 рекомендовано в случаях, когда нет возможности составить соответствующую схему из лекарственных средств, принадлежащих к Группам 1-4.
- Бедаквилин и линезолид – это единственные препараты Группы 5 с противотуберкулезной эффективностью, подтвержденной результатами рандомизированного плацебо-контролируемого испытания с участием людей.
 - Ни один из этих препаратов не следует поодиночке включать к безуспешно работающей схеме.

- Использование бедаквилина рекомендовано при лечении МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам.
- Здесь бедаквилин включен в Группу 5, хотя ВОЗ еще не определила этот препарат в какую-либо группу.
- Более подробное описание всех препаратов Группы 5 представлено в разделе 2.2.

3.6 Составление схемы лечения МЛУ-ТБ

Составление схемы лечения МЛУ-ТБ

Шаг 1	Выбор инъекционного препарата
Группа 2: Канамицин (или амикацин) Капреомицин	Выбрать препарат на основании результатов ТЛЧ и истории лечения. Стрептомицин обычно не используется из-за высоких показателей устойчивости у больных с МЛУ-ТБ.
Шаг 2	Выбор фторхинолона
Группа 3: Левифлоксацин Моксифлоксацин	Добавить к схеме фторхинолон более позднего поколения. В случае подозрения или документального подтверждения устойчивости к Ofx, используйте Mfx.
Шаг 3	Дополнение схемы, как минимум, двумя препаратами Группы 4
Группа 1: Этионамид (или проитионамид) Циклосерин Парааминосалициловая кислота	Добавить к схеме препараты из Группы 4 таким образом, чтобы в ней было не менее четырех препаратов второго ряда с вероятной эффективностью (могут потребоваться все три препарата). Выбор должен быть основан на истории лечения и характеристиках побочных реакций. Результаты ТЛЧ не являются полностью достоверными для препаратов этой группы.
Шаг 4	Дополнение схемы препаратами Группы 1
Группа 5: Пиразинамид Этамбутол	<p>Z добавляется к схеме в плановом порядке за исключением случаев, когда пациент его не переносит, или когда велика вероятность устойчивости на основании данных истории лечения или ТЛЧ.</p> <p>В случае соблюдения критериев «вероятно эффективного препарата» для E, его можно добавить к схеме (но не рассматривать его в качестве основного препарата в схеме).</p>
Шаг 5	Рассмотрение вопроса об использовании препаратов
Группа 6: Бедаквилин Линезолид Клофазимин Амоксициллин/ клавулановая кислота Высокодозный изониазид Имипенем /циластатин	В случае отсутствия четырех противотуберкулезных препаратов второго ряда с вероятной эффективностью из групп 2-4, к лекарственной схеме следует добавить не менее двух препаратов из Группы 5.

Пример: Как составить схему лечения МЛУ-ТБ

- У больного, получающего лечение препаратами первого ряда по схеме для впервые выявленных случаев (2HRZE/4HR), сохраняется положительный результат мазка мокроты после трех месяцев терапии наряду с клиническими симптомами, включающими потерю веса, повышенную температуру, одышку и кашель. Больной чувствует, что одышка ухудшается, он проводит больше половины дня в постели. На момент начала лечения ТЛЧ не проводился. Анализ Xpert MTB/RIF был сделан на третьем месяце лечения и указал на устойчивость к рифампицину. Что нужно сделать?

Ответ

- Анализ Xpert MTB/RIF, который указывает на наличие устойчивости к рифампицину у больного с неудовлетворительной клинической реакцией на стандартную схему терапии, разработанную для впервые выявленных случаев заболевания, вероятнее всего является подлинно положительным. Такой больной должен начать лечение по режиму МЛУ-ТБ. По возможности следует провести полный ТЛЧ к препаратам первого ряда.
- Поскольку этот больной безуспешно лечится по полной схеме препаратов первого ряда, вероятно, он устойчив ко многим или ко всем препаратам первого ряда.
- Если устойчивость к препаратам второго ряда не часто встречается в сообществе, то схема Km-Lfx-Eto-Cs-E-Z стала бы типичной для лечения этого больного.
- Если устойчивость к препаратам второго ряда достаточно часто наблюдается в сообществе, или если уровень устойчивости к препаратам второго ряда неизвестен, типичной может стать следующая схема: Cm-Mfx-Eto-Cs-PAS-E-Z.

- После получения результатов ТЛЧ к другим противотуберкулезным препаратам схему терапии можно скорректировать.

У этого больного полноценный ТЛЧ к препаратам первого ряда позднее показал устойчивость к H-R-S и чувствительность к E-Km-Cm-Ofx; тестирование к Z не проводилось. Лечение по схеме Km-Lfx-Eto-CS-E-Z было продолжено.

3.7 Продолжительность лечения МЛУ-ТБ

Продолжительность инъекционной фазы лечения МЛУ-ТБ

- Лечение инъекционными препаратами должно продолжаться не менее восьми месяцев и, как минимум, четыре месяца после негативации посева больного — в зависимости от того, что будет дольше.
- Врачи могут применять индивидуальный подход, предполагающий рассмотрение результатов посевов, мазков, рентгенологических снимков и клинического статуса для принятия решения о том, как долго следует продолжать применение инъекционного препарата.
- В случае токсического действия лекарственного средства, инъекционный препарат можно применять в интермиттирующем режиме. Многие больные лучше переносят инъекционный препарат при его введении три раза в неделю (например, понедельник, среда и пятница) по сравнению с ежедневным использованием. Некоторые врачи-клиницисты предпочитают переходить на интермиттирующий режим после негативации посева у больного, даже если токсическое действие отсутствует. Таблица в разделе 2.3 с дозами препаратов, основанными на весе больного, остается уместной; интермиттирующие инъекции должны содержать ту же дозу, что и при ежедневных инъекциях.

Общая продолжительность лечения МЛУ-ТБ

- Лечение должно продолжаться минимум 20 месяцев и, по крайней мере, 18 месяцев после неагативации посева у больного - в зависимости от того, что будет дольше.
- Хроническим больным с распространенным легочным процессом может потребоваться лечение в течение 24 месяцев или более.

3.8 Рекомендации по лечению ШЛУ-ТБ

- Используйте любой препарат из Группы 1, который может быть эффективным. Пиразинамид обычно входит в состав схемы за исключением случаев непереносимости или большой вероятности устойчивости больного к этому препарату, основанной на истории лечения (например, когда пиразинамид входил в состав неэффективной схемы МЛУ-ТБ) и результатах ТЛЧ.
- Рассмотрите вариант более длительного использования инъекционного препарата (12 месяцев или возможно в течение всего лечения). Если штамм больного устойчив ко всем инъекционным препаратам, используйте инъекционный препарат, который ранее никогда не применялся.
- Используйте фторхинолон более позднего поколения, такой, как моксифлоксацин.
- Используйте все препараты Группы 4, которые не имели широкого применения в предыдущей схеме, или препараты с вероятной эффективностью.
- Используйте два препарата или более из Группы 5, включая бедаквилин и линезолид.
- Рассмотрите возможность применения новых лекарственных средств в связи с исключительными обстоятельствами.
- Рассмотрите возможность проведения хирургической резекции в случае локализованного заболевания.
- Обеспечивайте строгое соблюдение мер инфекционного контроля.
- Осуществляйте ведение сочетанной ВИЧ-инфекции.
- Обеспечивайте комплексный мониторинг и полную поддержку для соблюдения больным требований лечения.

Пример: как составить схему лечения ШЛУ-ТБ

- Больной, у которого стандартная схема Z-Км-Ofx-Ето-Cs оказалась неэффективной, сохраняет положительный результат мазка мокроты после восьми месяцев лечения. Результаты ТЛЧ образца, полученного четыре месяца назад, указывают на устойчивость к HRZE-Км-См-Ofx и чувствительность к Ето.

Ответ

- Существует большая вероятность того, что теперь больной имеет устойчивость к этионамиду, поскольку он получал монотерапию (устойчив ко всем другим препаратам в схеме) на протяжении не менее четырех месяцев. Более того, ТЛЧ к этионамиду не всегда оказываются воспроизводимыми или достоверными.
- Фторхинолон более позднего поколения может иметь некоторую эффективность, даже при наличии устойчивости к офлоксацину.
- Варианты лечения ограничены, и между экспертами нет согласия по поводу того, какая схема лечения будет наиболее подходящей для такого больного.
- Из препаратов Группы 5 для включения в схему лечения следует подумать, как минимум, о двух из нижеследующих лекарственных средств. Это бедаквилин, линезолид и клофазимин.
- Приемлемыми можно считать следующие схемы:
 - Z-Bdq-Lfx-PAS-Lzd-Cfz-Amx/Clv.
 - Z-Mpm-Mfx-PAS-Lzd-Cfz (plus Clv).
 - Z-Cm-Mfx-PAS-Amx/Clv-Cfz-Lzd.

3.9 Внегочный МЛУ-ТБ

МЛУ-ТБ лимфаденит

- Аспирация лимфатического узла или эксцизионная биопсия с последующим посевом с ТЛЧ или молекулярным ТЛЧ могут помочь в выборе подхода к лечению.
- Продолжительность лечения еще четко не определена, но вероятнее всего она должна быть той же, что и при лечении легочного МЛУ-ТБ.

МЛУ-ТБ спондилит

- Для получения материала для ТЛЧ следует провести биопсию кости или взять образец жидкости из паравертебрального натечника.
- Постоянные или увеличивающиеся скопления жидкости (натечник) по результатам КТ, несмотря на лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда, могут быть достаточным основанием для эмпирического лечения МЛУ-ТБ у некоторых больных.
- Оперативное вмешательство - посредством хирургического удаления некротического содержимого или с проведением чрезкожного дренажа жидкости - часто следует проводить в комбинации с лекарственной терапией.
- Общая продолжительность лечения МЛУ-ТБ должна быть не менее 24 месяцев.

МЛУ-ТБ менингит

- О лечении МЛУ-ТБ менингита известно очень мало. В медицинской литературе описывается лишь несколько исследований конкретных случаев.
- Лечение больного с предполагаемым МЛУ-ТБ менингитом осложнено тем, что многие препараты второго ряда не имеют хорошего проникновения в СМЖ.
 - Фторхинолоны имеют неодинаковую способность проникать в СМЖ; на основании исследований на животных считается, что моксифлоксацин способен лучше проникать в СМЖ.
 - Считают, что линезолид проникает в ЦНС, и он применяется в лечении менингита.
 - Имипенем способен хорошо проникать в ЦНС, но у детей с менингитом, которые получают имипенем, часто

могут возникать судороги, поэтому в лечении менингита у детей предпочтение отдают меропенему.

- Кортикостероиды обычно используются в начале лечения лекарственно-чувствительного и МЛУ-ТБ менингита.

Проникновение противотуберкулезных препаратов в спинномозговую жидкость

Хорошее проникновение

Изониазид, рифампицин, пиперазид, этионамид, протионамид, циклосерин, линезолид, имипенем, меропенем.

Проникновение только при наличии менингеального воспаления

Аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, амикацин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин).

Плохое проникновение или без проникновения

Этамбутол, ПАСК.

Данные отсутствуют или малочисленные

Капреомицин, клофазимин, кларитромицин.

3.10 Хирургическое лечение МЛУ-ТБ

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Хирургическое лечение, как вспомогательное по отношению к химиотерапии, для больных с локализованным заболеванием может значительно улучшить исход терапии там, где есть опытные торакальные хирурги и возможности отличного ведения больного в до- и послеоперационный период.
- Специализированные хирургические отделения должны строго соблюдать меры инфекционного контроля. Инфекционные аэрозоли генерируются в большом количестве во время операций, механической вентиляции, а также в процессе гигиенических манипуляций в послеоперационном периоде.
- Больные, в отношении которых рассматриваются варианты хирургического лечения, должны быть полностью информированы о рисках хирургического вмешательства и анестезии.

Показания

- Отсутствие бактериологической или клинической ответной реакции на химиотерапию после трех – шести месяцев лечения.
- Повторное появление положительного посева во время лечения МЛУ-ТБ.
- Возникновение рецидива после окончания лечения МЛУ-ТБ.
- Высокая вероятность безуспешного лечения или рецидива вследствие большой степени устойчивости или обширного поражения паренхимы вне зависимости от статуса мазка или посева. Однако обширный двусторонний процесс является противопоказанием к хирургическому лечению.
- Угрожающие жизни осложнения заболевания паренхимы легкого, включая кровохарканье, бронхоэктазию, пневмоторакс, бронхоплевральную фистулу или эмпиему.

Предоперационное обследование больного

- Компьютерная томография грудной клетки для получения детальной оценки объема вовлечения в патологический процесс легочной паренхимы.
- Тестирование функции легких с прогнозируемой оценкой

постооперационного объема форсированного выдоха за одну секунду для того, чтобы определить, имеет ли больной достаточный резервный объем легких, чтобы благополучно перенести резекцию.

- Базовая лабораторная оценка (электролиты сыворотки крови, функция почек и клинический анализ крови) и ЭКГ.

Выбор времени для проведения операции

- В идеале, резекционная хирургическая операция должна проводиться на раннем этапе терапии, обычно в течение первых нескольких месяцев лечения после негативации мазка или посева.
- Если негативация невозможна, то до начала хирургического вмешательства рекомендуется провести не менее трех месяцев противотуберкулезного лечения.

Продолжительность лечения после хирургического вмешательства

- У больных с положительным результатом мазка или посева на момент проведения операции лечение продолжается минимум 18 месяцев после документально подтвержденной негативации посева, и обычно включает продолжительный период применения инъекционного препарата.
- У больных с отрицательным результатом мазка и посева на момент проведения операции лечение должно продолжаться как минимум 18 месяцев после негативации посева и не менее 6 месяцев после хирургического вмешательства.
 - Если при культуральном исследовании патологического материала выявляется рост культуры микобактерий, то было бы разумно продолжить терапию в течение 18 месяцев после хирургического лечения, а не 18 месяцев после предшествующей негативации мокроты.

3.11 Поддержка больных дополнительным питанием

Дополнительное питание особенно важно для больных МЛУ-ТБ.

- Больные МЛУ-ТБ часто находятся в крайне истощенном состоянии и имеют неудовлетворительное состояние питания.
- Препараты второго ряда также могут снижать аппетит, что дополнительно осложняет обеспечение правильного питания.

Без поддержки дополнительным питанием больные, особенно те, которые уже находятся на начальной стадии голодания, могут попасть в замкнутый круг недостаточного питания и болезни.

- Регулярная поддержка дополнительным питанием или денежные переводы для обеспечения доступа к полноценному питанию показаны всем больным, располагающим неудовлетворительными экономическими ресурсами.
- Готовое к употреблению лечебное питание, такое как обогащенная арахисовая паста, является замечательным продуктом для детей и не требует вторичных расходов у семей на топливо, предназначенное для приготовления пищи.
- Для получения более подробной информации о детском питании смотрите Раздел 5.3.

3.12 Кортикостероиды

Использование кортикостероидов в лечении больных МЛУ-ТБ.

- Кортикостероиды могут быть полезными в качестве вспомогательной терапии у больных МЛУ-ТБ с тяжелой дыхательной недостаточностью, вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы или перикарда.
 - Преднизон часто используется в лечении, начиная примерно с 1 мг/кг и постепенно снижая дозу на 10 мг в неделю.
- Кортикостероиды также могут облегчить симптомы у больных МЛУ-ТБ с обострением обструктивного заболевания легких.
 - Прием преднизона можно постепенно сокращать в течение одной-двух недель, начиная примерно с 1 мг/кг и снижая дозу на 5-10 мг в день.
 - В случае, когда требуется более быстрое улучшение, часто применяются инъекционные кортикостероиды.

Побочные эффекты кортикостероидов

- Повышенный аппетит, увеличение веса, повышение артериального давления, тревожное состояние, депрессия, проблемы со сном, гипертония, желтуха, эректильная дисфункция, гипогонадизм, аменорея, катаракта или глаукома, задержка жидкости в организме, отеки, гастрит, легкое образование синяков, низкая сопротивляемость инфекциям и остеопороз.
- Перепады настроения, тревожное состояние и депрессию бывает трудно отличить от проявлений нейротоксичности циклосерина.

Избегайте использования кортикостероидов

- у больных с ВИЧ-инфекцией, если они не получают АРТ;
- у беременных женщин; врожденные пороки встречаются у 1 из 1000 новорожденных.

ССЫЛКИ

- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
- Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2011: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition.
- Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
- *Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: обновление 2011 г.* (WHO/HTM/ТБ/2011.6). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011.
- Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis* 2011; 53(4): 369-72.
- Matthys F, Rigouts L, Sizaire V, Vezhnina N, Lecoq M, Golubeva V, et al. Outcomes after chemotherapy with WHO category II regimen in a population with high prevalence of drug resistant tuberculosis. *PLoS One* 2009; 4(11): e7954.
- Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pai M, Burman W, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009; 6(9): e1000150.
- Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr., Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3): 448-53.
- Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, Grosset J, Linh PD, Tung LB, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(7): 631-6.
- Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB, et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9): 1321-8.

- Somocurcio J, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007; 62(5): 416-21.
- *Лечение туберкулеза: Рекомендации. Четвертое издание* (WHO/HTM/TB/2009.420). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010.
- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. «Врачи без границ» и «Партнеры во имя здоровья»; 2013.

4 Лечение МЛУ-ТБ в особых условиях и ситуациях

4.1 Беременные женщины

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Во время прохождения лечения МЛУ-ТБ следует избегать беременности, поскольку некоторые противотуберкулезные препараты второго ряда могут быть причиной пороков развития.
- Важно определить степень тяжести заболевания ТБ у беременной женщины:
 - тяжесть симптомов активного ТБ
 - степень потери веса и способность заниматься обычными повседневными делами
 - распространенность заболевания по результатам рентгенологического исследования грудной клетки
 - бактериологическая оценка (например, мазок мокроты и посев).
- Решение об отсрочке начала лечения следует согласовывать с больным и врачом после обсуждения рисков нелеченого ТБ по сравнению с общей пользой отсрочки воздействия тератогенов на плод.
 - По сравнению с небеременными женщинами нелеченый МЛУ-ТБ у беременных несет сходные риски болезненности и смертности.
 - У плода может развиваться врожденный ТБ или, что встречается чаще, ребенок может инфицироваться в постнатальный период, после чего происходит быстрое прогрессирование инфекции в заболевание.
 - Безопасность многих противотуберкулезных препаратов второго ряда точно неизвестна.

Ведение больных

- Риск пороков развития при лечении МЛУ-ТБ оказывается наивысшим в первый триместр беременности. Необходимо определить внутриутробный возраст плода либо при помощи расчета, основанного на последнем менструальном периоде, либо полагаясь на данные ультразвукового исследования.

- Польза от лечения МЛУ-ТБ у беременных женщин в большинстве случаев перевешивает риски.
 - Большинство больных должны начинать лечение сразу после постановки диагноза.
 - Лечение можно отсрочить до второго триместра, только если больная клинически стабильна и имеет ограниченный процесс в легких
- Исходная схема лечения МЛУ-ТБ у беременных должна состоять из трех-четырех пероральных противотуберкулезных препаратов. Эти препараты должны иметь доказанную эффективность в отношении инфицирующего штамма.
- Во время беременности избегайте использования амингликозидов вследствие риска токсичности для развивающегося органа слуха плода. Капреомицин может нести более низкий риск ототоксичности и является препаратом выбора в случае, если нельзя избежать использования инъекционного препарата.
- Избегайте применения этионамида вследствие повышенного риска тошноты и рвоты, а также из-за его потенциальной тератогенности.
- Имеются ограниченные данные о безопасности и долгосрочном применении левофлоксацина, циклосерина и ПАСКА у беременных, но они считаются препаратами выбора для лечения МЛУ-ТБ при беременности.
- Схема может быть подкреплена инъекционным препаратом и другими лекарственными средствами сразу после родов.
- Общая продолжительность лечения та же, что и у небеременных больных.

Безопасность противотуберкулезных препаратов в период беременности

Лекарственное средство	Класс безопасности*	Комментарии
Противотуберкулезные препараты первого ряда		
Изониазид(Н)	C	Опыт использования этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность. Во время беременности следует применять пиридоксин (витамин В6).
Рифампин (R)	C	Опыт использования этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность.
Этамбутол (E)	B	Опыт использования этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность.
Пиразинамид (Z)	C	Опыт использования этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность; однако данных по пиразинамиду меньше, чем по другим противотуберкулезным препаратам первого ряда. ВОЗ рекомендует его использование в установленном порядке.
Стрептомицин (S)	D	Документально подтвержденная токсичность для развивающегося органа слуха плода. Необходимо тщательно взвесить риски и пользу от применения препарата. По возможности избегайте применения.
Противотуберкулезные препараты второго ряда		
Канамицин (Km) Амикацин (Am)	D	Документально подтвержденная токсичность для развивающегося органа слуха плода. Необходимо тщательно взвесить риски и пользу от применения препарата. По возможности избегайте применения.

Капреомицин (Cm)	C	Настоятельно рекомендуется избегать применения препарата. Меньше токсичности регистрируется у взрослых при применении капреомицина, чем аминогликозидов. Неизвестно, возможно ли экстраполировать эти данные на развивающийся орган слуха плода. Обычно при лечении беременных пациенток избегают применения инъекционных препаратов, но в ситуациях, угрожающих жизни, когда использование инъекционного препарата необходимо, можно рассмотреть возможность применения капреомицина (в исследованиях на грызунах сообщалось о волнистых ребрах).
Фторхинолоны	C	При возникновении необходимости препарат следует применять с осторожностью. При применении в течение короткого времени (две-четыре недели) тератогенного эффекта у людей не наблюдалось. Данные о долгосрочном использовании у беременных пациенток ограниченные, однако, принимая во внимание бактерицидное действие, польза может перевесить риски.
Этионамид (Eto)	C	По возможности избегайте использования. В исследованиях на животных наблюдался тератогенный эффект; значительно усиливает тошноту, ассоциированную с беременностью.
Циклосерин (Cs)	C	Значительный опыт применения препарата у беременных пациентов отсутствует; в исследованиях на животных токсичность не регистрировалась.
ПАСК (PAS)	C	При возникновении необходимости препарат следует применять с осторожностью. Не считается тератогенным.
Бедаквилин (Bdq)	B	Не рекомендуется в связи с ограниченностью данных. При беременности этот препарат следует использовать только тогда, когда определенно не существует других вариантов.
Линезолид (Lzd)	C	Не рекомендуется в связи с ограниченностью данных.

Клофазимин (Cfz)	C	При возникновении необходимости препарат следует применять с осторожностью; препарат оказывается безопасным во время беременности, когда применяется в более низких дозировках при лечении проказы, однако имеющийся опыт ограниченный.
Кларитромицин (Clr)	C	По возможности избегайте применения препарата. Может быть тератогенным.
Рифабутин (Rfb)	B	Опыт применения этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность.
Амоксициллин/ клавулановая кислота (Amx/Clv)	B	Опыт применения этого препарата у беременных пациенток указывает на его безопасность.

*А= Безопасность установлена в исследованиях с участием людей; В= Предполагаемая безопасность на основании исследований на животных; С= Безопасность точно не известна, исследования на животных и с участием людей не показали побочного эффекта; D=Небезопасный препарат, данные указывают на риск, который может быть оправдан при определенных клинических обстоятельствах.

4.2 Кормящие грудью женщины

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Передача активного ТБ от матери ребенку может произойти легко.
- Противотуберкулезные препараты попадают в грудное молоко матери в концентрациях, равных лишь небольшой доле терапевтической дозы, применяемой у младенцев.
- Эффект от воздействия противотуберкулезных препаратов через грудное молоко на ребенка не был установлен.

Ведение таких больных

- Кормящая грудью мать с активным МЛУ-ТБ должна получать полный курс лечения, поскольку своевременное и эффективное лечение является наилучшим способом профилактики передачи МЛУ-ТБ ее ребенку.
- Мать и ее ребенок не должны быть полностью изолированы друг от друга. При наличии положительного результата мазка мокроты у матери для ухода за малышом следует привлечь другого члена семьи до тех пор, пока у больной не произойдет негативация мокроты.
 - Мать и ребенок должны проводить время вместе в хорошо вентилируемом помещении или на свежем воздухе.
 - Мать должна использовать хирургическую маску во время контакта с младенцем до тех пор, пока не произойдет негативация мазка мокроты.
- Принимая во внимание неизвестный риск от противотуберкулезных препаратов в грудном молоке, в качестве альтернативы грудному кормлению следует подумать об искусственном вскармливании при наличии ресурсов и возможностей обучения матери. Матери, кормящие своих детей смесями, на протяжении всего периода искусственного вскармливания должны обеспечиваться запасом смеси, топлива для кипячения воды, а также такими необходимыми предметами обихода как плита, кастрюли и бутылочки. Мать (или другой человек, ухаживающий за ребенком) должна быть обучена тому, как готовить детскую смесь с соблюдением правил санитарии.

4.3 Больные с заболеваниями печени

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Больные с заболеваниями печени имеют повышенный риск гепатотоксичности на фоне приема противотуберкулезных препаратов.
- Из препаратов первого ряда с гепатотоксичностью ассоциированы изониазид, рифампицин и пиперазинамид. Самый высокий риск несет пиперазинамид.
- Из препаратов второго ряда этионамид, протионамид и ПАСК также могут быть гепатотоксичными, но меньше, чем препараты первого ряда.

Ведение таких больных

- Наличие заболевания печени нужно определить до начала терапии. Сбор анамнеза и физикальное обследование должны быть специально нацелены на оценку симптомов и признаков хронического заболевания и получение данных о наличии в анамнезе вирусного гепатита, гепатотоксичности, вызванной приемом лекарственных препаратов и степенью употребления алкоголя.
- Больным с заболеванием печени в анамнезе следует проводить пробы функции печени до начала лечения и ежемесячно в течение терапии.
- В целом, больные с хроническим заболеванием печени не должны получать пиперазинамид. Все другие препараты могут применяться при тщательном лабораторном мониторинге функции печени. При возникновении значительного воспалительного процесса в печени следует подумать о прекращении приема препаратов, вызывающих появление такого воспаления.
- В редких случаях больной одновременно с ТБ может иметь острый гепатит, не связанный с ТБ или лечением ТБ. В таком случае, решение о продолжении или прекращении лечения до разрешения гепатита должно быть принято на основании клинической оценки.
- Употребление алкоголя на протяжении курса противотуберкулезного лечения не рекомендуется.

4.4 Больные с хроническим заболеванием почек

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Хроническое заболевание почек часто встречается у больных МЛУ-ТБ. Этиология включает ТБ заболевание почек, поражение почек вследствие предшествующего токсического воздействия инъекционных препаратов, сахарный диабет и ВИЧ-ассоциированную нефропатию.
- Противотуберкулезные препараты, выводимые через почки, могут накапливаться до токсических уровней у больных с почечной дисфункцией.

Ведение таких больных

- Всем больным, получающим лечение МЛУ-ТБ, следует проводить оценку почечной функции путем расчета клиренса креатинина.
- Противотуберкулезная терапия должна быть скорректирована у больных с пониженным клиренсом креатинина.

Клиренс креатинина (расчетная скорость клубочковой фильтрации)

$$= \text{идеальный вес тела (кг)} \times (140 - \text{возраст}) \times \frac{\text{Константа}}{\text{креатинин сыворотки} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right)}$$

- Константа в формуле = 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин
- Идеальный вес тела:
 - Идеальный вес тела (мужчины) = 50 кг + 1 кг на см роста свыше 150 см.
 - Идеальный вес тела (женщины) = 45 кг + 1 кг на см роста свыше 150 см.
- Значения нормы для креатинина сыворотки крови:
 - Для женщин: 45-90 мкмоль/л (около 0,5 – 1,0 мг/дл).
 - Для мужчин: 60-110 мкмоль/л (около 0,7 -1,2 мг/дл).
 - Если значения креатинина поступают из лаборатории в традиционных единицах (мг/дл), их можно превратить в единицы СИ (мкмоль/л) путем умножения на 88,4. Например, креатинин = 1,2 мг/дл равен (88,4 x 1,2) = 106,1 мкмоль/л.

Пример: расчет клиренса креатинина

- У больной креатинин в сыворотке крови составляет 212 мкмоль/л, возраст больной = 46 лет, вес = 50 кг. Чему будет равен клиренс креатинина?
 - клиренс креатинина = $50 \times (140 - 46) \times (1,04 \text{ для женщин}) / 212 = 23,0 \text{ мл / мин.}$
 - Поскольку клиренс креатинина ниже 30, необходимо скорректировать дозировку препаратов, которые выводятся через почки.
- Примечание: Приведенный выше расчет дает приближённое определение значения клиренса креатинина. Более точную оценку можно получить в результате более сложного процесса анализа мочи, собранной за определенное время, и сравнения креатинина мочи с креатинином сыворотки крови.

Дозы противотуберкулезных препаратов у больных с почечной недостаточностью

Лекарственный препарат (ы)	Дозы и частота приема, если клиренс креатинина < 30 мл
Изониазид (H)	Без изменений
Рифампидин (R)	Без изменений
Пиразинамид (Z)	25-35 мг/кг три раза в неделю (не ежедневно)
Этамбутол (E)	15-25 мг/кг три раза в неделю (не ежедневно)
Рифабутин (Rfb)	2,5-5,0 мг/кг в день
Стрептомицин (S)	12-15 мг/кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Канамицин (Km)	12-15 мг/кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Амикацин (Am)	12-15 мг/кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Капреомицин (Cm)	12-15 мг/кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Левофлоксацин (Lfx)	750-1000 мг три раза в неделю (не ежедневно)
Моксифлоксацин (Mfx)	Без изменений

Офлоксацин (Ofx)	600-800 мг три раза в неделю (не ежедневно)
Этионамид (Eto)	250-500 мг ежедневно
Протионамид (Pto)	250-500 мг ежедневно
Циклосерин (Cs)	250 мг раз в день или 500 мг три раза в неделю
ПАСК	(PASER®) 8 г/день в двух разделенных дозах
Бедаквилин (Bdq)	Без изменений при легкой или средней почечной недостаточности (для случаев с тяжелой почечной недостаточностью дозировка не установлена, применять с осторожностью)
Линезолид (Lzd)	Без изменений
Клофазимин (Cfz)	Без изменений
Амоксициллин/клавулановая кислота (Amx/Clv)	1000/250 мг дважды в день, когда клиренс креатинина 10-30 мл/мин 1000/250 мг раз в день, когда клиренс креатинина < 10 мл/мин
Имипенем/циластатин (Imp/Cln)	750 мг каждые 12 часов, когда клиренс креатинина 20-40 мл/мин 500 мг каждые 12 часов, когда клиренс креатинина < 20 мл/мин
Меропенем (Mpm)	750 мг каждые 12 часов, когда клиренс креатинина 20-40 мл/мин 500 мг каждые 12 часов, когда клиренс креатинина < 20 мл/мин

Адаптировано из «Руководств по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: Экстренное обновление 2008» (WHO/HTM/TB/2008.402).

- Для извлечения пользы от зависящего от концентрации бактерицидного эффекта многих противотуберкулезных препаратов, применяются стандартные дозировки, если у больного нет непереносимости.
- Уместность дневной дозы циклосерина, составляющей 250 мг, не была установлена. Для больных МЛУ-ТБ с хронической почечной недостаточностью необходимо проводить тщательный мониторинг нейротоксичности. Полезным может быть проведение терапевтического лекарственного мониторинга.
- Лекарственные формы ПАСКа с натриевой солью могут приводить к избыточной натриевой нагрузке, которую

следует избегать у больных с почечной недостаточностью. Лекарственные формы ПАСКа, в которых не используется натриевая соль, можно применять без опасности задержки натрия в организме.

- У больных с хронической почечной недостаточностью инъекционные препараты следует применять с осторожностью из-за повышенного риска ототоксичности и нефротоксичности.
- У больных с острой или хронической почечной недостаточностью следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), поскольку они могут ускорить прогрессирование почечной недостаточности.

Дозировка обычно используемых препаратов у больных с почечной недостаточностью

Лекарственный препарат	Доза препарата, основанная на клиренсе креатинина (мл/мин)
Антибиотики	
Амоксициллин (перорально)	> 30: без изменений 10-30: обычная доза каждые 12 часов < 10: обычная доза раз в день
Ко-тримоксазол (перорально)	> 30: без изменений 15-30: 50% обычной дозы < 15: использование не рекомендуется
Флуконазол (перорально или ВВ)	> 50: без изменений < 50: 50% обычной дозы раз в день
Вспомогательные препараты для лечения побочных эффектов	
Метоклопрамид (перорально или ВВ)	> 40: без изменений 10-40: 50% обычной дозы < 10: 25% обычной дозы
Ранитидин (перорально или ВВ)	> 50: без изменений < 50: обычная доза раз в день
Антиретровирусные препараты	
AZT (перорально)	> 10: без изменений < 10: 300 мг раз в день
d4T (перорально)	> 50: без изменений 25-50: 15 мг каждые 12 часов < 25: 15 мг раз в день

TDF (перорально) > 50: без изменений
 30-49: 300 мг каждые два дня
 10-29: 300 мг два раза в неделю
 < 10: применение не рекомендуется

ЗТС (перорально) > 50: без изменений
 30-49: 150 мг раз в день
 15-29: 150 мг первая доза, далее 100 мг раз в день
 5-14: 150 мг первая доза, далее 50 мг раз в день
 < 5: 50 мг первая доза, далее 25 мг раз в день

Примечание

- При хронической почечной недостаточности потребуются корректировка дозировки всех препаратов, выводимых через почки, включая препараты, применяемые при лечении сопутствующих патологий и побочных эффектов.
- Эта не полная таблица, в нее включены только наиболее часто применяемые препараты. Для получения полной информации смотрите вкладыши к лекарственным препаратам, разработанные производителями.

4.5 Больные с диабетом

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Больные диабетом имеют повышенный риск развития МЛУ-ТБ.
- Диагностика ТБ у больных диабетом может быть осложнена большей частотой атипичных результатов рентгенологических снимков грудной клетки и внелегочного ТБ.
- Больные диабетом и МЛУ-ТБ имеют повышенный риск неблагоприятных исходов лечения.
 - По сравнению со здоровыми людьми больные сахарным диабетом имеют ослабленный иммунитет.
 - Повышенный уровень сахара может ухудшить клиническое течение ТБ; ТБ может ухудшить гликемический контроль у диабетиков.
 - Осложнения диабета могут усилить побочные эффекты противотуберкулезных препаратов, особенно почечную дисфункцию и периферическую нейропатию.

Ведение таких больных

- Все больные МЛУ-ТБ должны проходить скрининг на диабет в рамках исходного клинического обследования.
- На всем протяжении курса терапии МЛУ-ТБ необходимо обеспечивать оптимальное лечение диабета. Врач, отвечающий за лечение МЛУ-ТБ, должен находиться в тесном контакте с коллегами, осуществляющими ведение больного диабетом. Однако часто ответственность за ведение диабета ложится на врача, лечащего больного от МЛУ-ТБ.
- Врачи и пациенты должны строго следовать принципам лечения диабета, включая соблюдение диабетической диеты, мониторинг симптомов гипо- и гипергликемии и обеспечение надлежащего ухода за ногами.
- Больные диабетом обычно имеют фоновую хроническую диабетическую нефропатию, что повышает риск нефротоксичности инъекционных препаратов. Креатинин и уровень калия нужно отслеживать часто — еженедельно в течение первого месяца, затем как минимум ежемесячно во время лечения инъекционным препаратом.
 - Для предотвращения развития диабетической нефропатии следует подумать о применении ингибитора АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) у всех больных диабетом.

- Для предотвращения развития диабетической нефропатии следует подумать о применении ингибитора АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) у всех больных диабетом.
- У больных необходимо проводить регулярный мониторинг уровней глюкозы в крови и других важных маркеров лечения диабета.
 - Целевые уровни глюкозы в капиллярной крови составляют 80-120 мг/дл перед едой и 100-140 мг/дл перед сном. Более высокие уровни являются приемлемыми при наличии гипогликемии в анамнезе больного. Больным может потребоваться интенсивный мониторинг глюкозы до тех пор, пока не будут достигнуты эти целевые показатели.
 - Целевой уровень гемоглобина (гликированного), $A1c < 7$ процентов. Уровень $A1c$ гемоглобина следует проверять каждые три месяца, если лечение меняется, или если больной не достигает целевого показателя. В условиях стабильной клинической ситуации проверки можно проводить раз в шесть месяцев.
 - Больные диабетом должны проходить ежегодное обследование сетчатки.
 - Ежемесячно следует проверять кровяное давление.
- Строгий контроль уровня глюкозы в крови можно обеспечить при помощи применения лекарственных средств.
 - Пероральные гипогликемические препараты можно применять во время лечения МЛУ-ТБ, однако может потребоваться корректировка их дозировок вследствие взаимодействия лекарственных препаратов.
 - Некоторые эксперты рекомендуют использовать инсулин для строго контроля уровня глюкозы в крови у всех больных с диабетом и туберкулезом.
 - Применение этионамида или протионамида может осложнить контролирование уровней инсулина.

4.6 Больные с судорогами

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Противотуберкулезные препараты второго ряда, особенно циклосерин и высокодозный изониазид, могут вызывать судороги. Риск судорог на фоне приема этих препаратов выше у больных с эпилепсией.
- Изониазид и рифампицин могут взаимодействовать с противоэпилептическими препаратами.

Ведение таких больных

- Больные с эпилепсией должны пройти обследование для того, чтобы определить, находится ли это заболевание под контролем, и получает ли больной противоэпилептические препараты. Если судороги не контролируются, то до начала терапии МЛУ-ТБ потребуются ввести или скорректировать противосудорожное лечение. Кроме этого, потребуются нейтрализовать патологические состояния или причины судорог.
- У больных с активной эпилепсией, которая плохо контролируется противоэпилептическими препаратами, следует избегать использования циклосерина. В случаях, когда циклосерин является ключевым компонентом схемы терапии, противоэпилептические средства по необходимости должны быть скорректированы для контроля эпилепсии до начала лечения циклосерином.
- У больных с эпилепсией следует избегать применения высокодозного изониазида.

4.7 Больные с психическими расстройствами

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Больные МЛУ-ТБ часто страдают от депрессии и беспокойного состояния вследствие хронического характера заболевания и социально-экономических факторов стресса.
- Циклосерин может вызывать депрессию, беспокойство/страх, раздражительность и психозы. Риск нейротоксичности выше у больных с психическими расстройствами, но польза от применения этого препарата может перевешивать риск побочных эффектов.

Ведение таких больных

- Больные с психическими расстройствами должны пройти психиатрическую экспертизу до начала лечения МЛУ-ТБ. Если помощь психиатра не доступна, психиатрическую экспертизу должен провести лечащий врач.
- Первичная оценка состояния больного должна определить исходный уровень его психического здоровья, относительно которого можно будет проводить сравнение в случае развития новых симптомов на фоне лечения. Необходимо обеспечить оптимальное ведение любого психического заболевания, выявленного в начале или в течение лечения.
- Циклосерин следует использовать с осторожностью у больных с психическими заболеваниями. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг психического здоровья пациентов.
- Члены семьи должны быть информированы о токсичности циклосерина и проинструктированы о необходимости обращения к медработникам при возникновении первых признаков изменения поведения больного.
- Для ведения больных с психическими расстройствами или нейротоксичностью, вызванной лечением МЛУ-ТБ, может потребоваться применение психотропных препаратов или индивидуальное консультирование. Врач, осуществляющий лечение МЛУ-ТБ, должен принимать участие в принятии всех решений относительно ведения психического расстройства больного.
- Групповая терапия успешно обеспечивает благоприятные условия для больных МЛУ-ТБ с психическими расстройствами и без них.

- Медработники, осуществляющие лечение МЛУ-ТБ, должны работать в тесном контакте с психиатром и располагать организованной системой реагирования на экстренные и чрезвычайные случаи психических расстройств, включающих психозы, суицидальные настроения или любые другие ситуации, в которых больной может быть опасен для самого себя или окружающих. Госпитализация больных с психическими расстройствами должна быть доступна 24 часа в сутки.

4.8 Больные, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками

Факторы, которые следует принимать во внимание

- В некоторых территориях злоупотребления алкоголем или наркотиками среди больных МЛУ-ТБ являются частым явлением.

Ведение таких больных

- Больным с наркозависимостью необходимо предлагать лечение их пагубной привычки и настоятельно рекомендовать полное воздержание от употребления алкоголя или наркотиков, хотя их активное употребление не является противопоказанием к лечению МЛУ-ТБ. Если из-за злоупотреблений алкоголем или наркотиками больной постоянно прерывает лечение, курс терапии следует приостановить до тех пор, пока не будет проведено успешное лечение зависимости или предприняты меры по обеспечению строго соблюдения требований лечения.
- Правильно организованная терапия под непосредственным наблюдением позволяет больным установить контакт с медработником и получать от него поддержку, что часто помогает пациентам с разного рода зависимостями полностью проходить курс лечения.
- У больных с алкогольной или иной зависимостью циклосерин чаще вызывает побочные эффекты, в том числе и большую частоту возникновения судорог. Тем не менее, циклосерин следует использовать в лечении, если он считается важным для терапевтической схемы. Больного следует внимательно наблюдать для отслеживания побочных эффектов в таких ситуациях.

Ссылки

- *Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: экстренное обновление 2008* (WHO/HTM/STB/2008.402). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
- Miller AC, Gelmanova IY, Keshavjee S, Atwood S, Yanova G, Mishustin S, et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(7): 891-6.
- Vega P, Sweetland A, Acha J, Castillo H, Guerra D, Smith Fawzi MC, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(6): 749-59.
- Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2009; 48(10): 1413-9.
- Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis* 2013; 17(6): e404-12.

5 Лечение МЛУ-ТБ у детей

5.1 Составление схемы лечения

Факторы, которые следует принимать во внимание

- Основные принципы составления схемы лечения для детей те же, что и для взрослых больных МЛУ-ТБ.
- Большинство лекарственных препаратов второго ряда не учитывают особенностей детского возраста, и их приготовление может быть трудоемким.
- В основном дети хорошо переносят препараты второго ряда.
- Для начала лечения МЛУ-ТБ у ребенка не требуется подтверждения результатами ТЛЧ (см. Раздел 1.11).

Дети, состоящие в семейном контакте с больным МЛУ-ТБ

- Эмпирическая схема МЛУ-ТБ должна быть основана на модели ТЛЧ исходного случая заболевания. Это та же рекомендация, что и для всех людей, имеющих семейные контакты с больным, но она особенно уместна в отношении маленьких детей.
- Если исходный случай имеет предполагаемый МЛУ-ТБ и получает лечение по эмпирической схеме, ребенку также можно назначить ту же эмпирическую схему.
- В случае наличия семейного контакта ребенка с больным, безуспешно пролечившимся противотуберкулезными препаратами первого ряда или умершим во время этого лечения, и результаты ТЛЧ которого неизвестны, следует рассмотреть вопрос о проведении ребенку эмпирического лечения МЛУ.
- Необходимо приложить все усилия для того, чтобы провести ребенку ТЛЧ (см. Раздел 1.11).

Дети, получающие безуспешное лечение по схемам противотуберкулезных препаратов первого ряда

- Отсутствие клинического улучшения у детей во время лечения ТБ часто является основанием для применения эмпирических схем МЛУ-ТБ.
- Необходимо приложить все усилия для того, чтобы провести ТЛЧ ребенку, у которого отсутствует ответная реакция на лечение противотуберкулезными препаратами, в том числе проводя исследования содержимого желудка и про-

воцирование мокротоотделения у детей с легочным ТБ.

- Если проведение ТЛЧ контакта или ребенка недоступно (или результаты ТЛЧ еще не готовы), а наличие МЛУ-ТБ вероятно, то состав индивидуально подбираемой схемы лечения должен быть основан на предшествующей истории лечения ТБ или местных моделях ТЛЧ.

5.2 Дозы противотуберкулезных препаратов у детей

Общие положения

- Противотуберкулезные препараты должны дозироваться в соответствии с весом; в процессе лечения по мере увеличения веса больного дозировку следует регулярно корректировать.
- При наличии жидкой лекарственной формы ее следует использовать в лечении больных с весом менее 15 кг.
- Большинство противотуберкулезных препаратов второго ряда не имеют педиатрических жидких или таблетированных лекарственных форм, поэтому для получения приблизительно верной дозы может потребоваться дробление таблеток на части.
- Трудно разделить таблетку на части по 0,75. Поэтому предлагается разделить таблетку пополам, после чего так же разделить полученную половинку. Меньшую четверть таблетки следует выбросить, а ребенку дать половину таблетки с оставшейся четвертинкой.
- Для больных с весом менее 5 кг дозы для большинства противотуберкулезных препаратов не установлены, но часто их потенциальная польза перевешивает риски. У таких больных детская доза должна быть по возможности максимально приближена к середине диапазона мг/кг.

Дозы лекарственных препаратов, основанные на весе больного

Изониазид (7-15 мг/кг для больных с весом менее 30 кг; максимальная суточная доза 300 мг)			
кг	50 мг на 5 мл перорального раствора	Таблетка, 100 мг	Таблетка, 300мг
5	5 мл	0,5 таб.	-
6	6 мл	1 таб.	-
7	7 мл	1 таб.	-
8	8 мл	1 таб.	-
9	9 мл	1 таб.	-
10	10 мл	1,5 таб.	-
11	11 мл	1,5 таб.	-
12	12 мл	1,5 таб.	-
13	13 мл	2 таб.	-
14	14 мл	2 таб.	-
15	15 мл	2 таб.	-
16-20		2 таб.	-
21-30	-	-	1 таб.

Примечания

- В таблице указана «обычная» доза для детей. Это не высокодозный изониазид, который редко используется в лечении детей.
- Дети с риском периферической нейропатии (например, с недостаточным питанием или сочетанной ВИЧ-инфекцией) также должны получать пиридоксин, 5-10 мг/день.

Рифампицин (10-20 мг/кг для больных с весом менее 30 кг; максимальная суточная доза 600 мг)

кг	100 мг на 5 мл пероральной суспензии	Таблетка, 150 мг	Таблетка, 300 мг
5	4 мл	0,5 таб.	-
6	5 мл	0,5 таб.	-
7	5 мл	0,5 таб.	-
8	6 мл	1 таб.	-
9	7 мл	1 таб.	-
10	8 мл	1 таб.	-
11	9 мл	1 таб.	-
12	10 мл	1 таб.	-
13	10 мл	1,5 таб.	-
14	11 мл	1,5 таб.	-
15	12 мл	1,5 таб.	-
16-30	-	-	1 таб.

Примечание

- Для больных с весом менее 15 кг предпочтительнее использовать раствор для перорального приема.

Этамбутол (15-25 мг/кг, максимальная суточная доза 1 200 мг)

кг	Таблетка,	400-mg tablet
100-мг	1 таб.	-
8-13	2 таб.	-
14-17	3 таб.	-
18-26	-	1 таб.
27-30	-	1,5 таб.

Примечание

- Для детей более старшего возраста с весом свыше 16 кг можно использовать таблетку 400 мг для взрослых в комбинации с 100-мг таблеткой для сокращения числа принимаемых таблеток.

Пиразинамид (30-40 мг/кг для больных с весом менее 30 кг; максимальная суточная доза 2000 мг)

кг	Таблетка, 400 мг
5-7	0,5 таб.
8-9	0,75 таб.
10-14	1 таб.
15-20	1,5 таб.
21-27	2 таб.
28-30	2,5 таб.

Пиразинамид (30-40 мг/кг для больных весом менее 30 кг; максимальная суточная доза 2000 мг)

кг	Таблетка, 500 мг
5-6	0,25 таб.
7-9	0,5 таб.
10-11	0,75 таб.
12-18	1 таб.
19-25	1,5 таб.
26-30	2 таб.

Примечания

- Пиразинамид выпускают в таблетках по 400 мг или по 500 мг.
- Таблетки достаточно большие для разделения на четверти.

Инъекционные противотуберкулезные препараты

Препарат	Суточная доза	Максимальная суточная доза
Стрептомицин	20-40 мг/кг раз в день	1000 мг
Амикацин	15-30 мг/кг раз в день	1000 мг
Канамицин	15-30 мг/кг раз в день	1000 мг
Капреомицин	15-30 мг/кг раз в день	1000 мг

Пример: расчет дозы инъекционного препарата для ребенка весом 6,9 кг

- Рассчитайте низкую и высокую дозы для веса ребенка. Для канамицина:
 - Низкая доза: $15 \text{ мг/кг} \times 6,9 \text{ кг} = 103 \text{ мг}$.
 - Высокая доза: $30 \text{ мг/кг} \times 6,9 \text{ кг} = 207 \text{ мг}$.
- Выберите подходящую дозу между полученными двумя.
 - Выберите дозу между полученными двумя цифрами в сторону более высокой. В этом случае, подходящей дозой будет 200 мг.
- Рассчитайте количество мл для забора в шприц, основываясь на концентрации (мг/мл) препарата.

Левифлоксацин

Дети в возрасте 5 лет и младше : 15-20 мг/кг разделить на две дозы (утреннюю и вечернюю)

Дети старше 5 лет: 10-15 мг/кг раз в день

кг	Младше 5 лет (250-мг таблетка)	Старше 5 лет (250-мг таблетка)
10–15	0,5 таб. два раза в день	
16–23	0,75 таб. два раза в день	1 таб. один раз в день
24–30	1 таб. два раза в день	1,5 таб. один раз в день

Примечания

- У детей в возрасте 5 лет и младше левифлоксацин применяется два раза в день (общая суточная доза: 15-20 мг/кг/день), а у детей старше 5 лет – один раз в день (общая суточная доза: 7,5-10 мг/кг/день). Это делается потому, что у детей младше 5 лет левифлоксацин метаболизируется быстрее, чем у детей старше 5 лет.
- Применение левифлоксацина не рекомендуется у детей весом менее 10 кг. Некоторые врачи используют его в лечении МЛУ-ТБ в случае, если потенциальная польза от этого лекарственного препарата превышает риски, связанные с его применением. При выборе дозы для таких детей следует как можно ближе придерживаться середины диапазона.
- Прием препарата один раз в день из расчета 15 мг/кг обеспечивал соответствующую концентрацию в сыворотке крови у детей младше 5 лет, как минимум в одной программе, и может использоваться в качестве альтернативы, если программными средствами невозможно обеспечить прием препарата два раза в день.

Моксифлоксацин (7,5-10 мг/кг)

кг	400-мг таблетка
10–17	0,25 таб.
18–30	0,5 таб.

Примечания

- Фторхинолоны более позднего поколения, такие как левифлоксацин и моксифлоксацин, рекомендованы к использованию вместо офлоксацина, поскольку они оказываются более действенными. Дозирование офлоксацина не описано в этом руководстве.

Циклосерин (10-20 мг/кг)		
kg	250-мг капсула	1 капсула в 10 мл воды
5	0,25 капс.	2,5 мл
6-9	0,5 капс.	5 мл
10-11	0,75 капс.	7,5 мл
12-22	1 капс.	10 мл
23-30	2 капс.	-

Примечания

- Для детей более старшего возраста, не способных проглотить капсулы, их можно открыть и растворить в 10 мл воды для облегчения приема.

Протионамид/этионамид (15-20 мг/кг)	
кг	250-мг таблетка
5-10	0,5 таб.
11-18	1 таб.
19-24	1,5 таб.
25-29	2.0 tab

ПАСК (200-300 мг/кг для больных с весом менее 30 кг)	
кг	PASER® Jacobus
5	500 мг два раза в день
6-7	750 мг два раза в день
8-10	1000 мг два раза в день
11-14	1500 мг два раза в день
15-18	2000 мг два раза в день
19-22	2500 мг два раза в день
23-26	3000 мг два раза в день
27-30	3500 мг два раза в день

ПАСК (200-300 мг/кг для больных с весом менее 30 кг)	
кг	MonoPAS 9,2 г® Macleods
5-6	1,5 г два раза в день
7-8	2 г два раза в день
9-13	3 г два раза в день
14-18	4 г два раза в день
19-24	6 г два раза в день
25-30	8 г два раза в день

Примечания

- PASER® остается стабильным до восьми недель при температуре 40°С и 75% влажности, поэтому в большинстве территорий для лечения больных его распространяют на ежемесячной основе без соблюдения требований холодовой цепи. Если срок хранения превышает восемь недель, необходимо обеспечить хранение препарата при температуре ниже 15°С.
- К упаковке PASER® прилагается мерная ложечка, градуированная в миллиграммах, а мерная ложечка MonoPAS 9.2 g° градуирована в граммах.

Противотуберкулезные препараты Группы 5

Препарат	Суточная доза	Максимальная суточная доза
Бедаквилин (Bdq)	Доза для детей еще не определена	
Линезолид (Lzd)	10 мг/кг три раза в день (больной также должен получать пиридоксин)	600 мг
Клофазимин (Cfz)	Имеются ограниченные данные, но назначается 1 мг/кг один раз в день.	200 мг
Амоксициллин /клавулановая кислота (Amx/Clv)	80 мг/кг (исходя из амоксициллинового составляющего компонента) в двух дробных дозах	4000 мг амоксициллина и 500 мг клавулановой кислоты
Меропенем (Mpn)	20-40 мг/кг ВВ каждые восемь часов	6000 мг
Имипенем/циластатин (Imp/Cln)	Для лечения детей предпочтение отдается меропенему	

Примечания

- В отношении большинства препаратов Группы 5, за исключением амоксициллина/клавулановой кислоты и линезолида, имеется ограниченный опыт подбора соответствующей дозы для детей. Также ограничены данные о долгосрочном использовании всех препаратов Группы 5 у детей.

5.3 Питание детей с МЛУ-ТБ

В отличие от здоровых детей, больным МЛУ-ТБ требуется более калорийная диета вследствие активного обмена веществ, ассоциированного с МЛУ-ТБ.

- Всем детям с МЛУ-ТБ необходимо проводить исходные измерения веса, роста и обхвата верхней трети плеча.
 - При наличии изначального недостаточного питания детям необходимо обеспечить неотложную нутритивную поддержку.
- Неспособность улучшить состояние питания - это ранний и четкий показатель того, что МЛУ-ТБ не поддается контролю.
 - Для детей в возрасте от 0 до 5 лет необходимо построить графики отношения веса к возрасту и отношения веса к росту.
 - Для всех детей в возрасте от 5 до 19 лет необходимо построить график индекса массы тела.

Часто детям с МЛУ-ТБ и их семьям говорят, что «ребенок должен лучше питаться». При этом им дают мало (или совсем не дают) практических советов относительно того, как это сделать, особенно в условиях, когда семьи не в состоянии покупать продукты питания.

- Важно знать, какими ресурсами располагает сообщество, которое предлагает поддержку питанием. Программы борьбы с ТБ могут предлагать помощь непосредственно больным, находящимся на лечении МЛУ-ТБ, и их семьям. Помощь можно получить от дополнительных групп, работающих над обеспечением поддержки питанием, таких как неправительственные организации, религиозные организации и общественные группы.
- Важно знать, какими ресурсами располагает больной и его семья. Начните разговор с вопросов о том, сколько раз в день больной принимает пищу. Затем расспросите о составе еды, о том, кто в семье ест первым, и избегают ли в семье определенных продуктов питания. Выясните, может ли ребенок пить молоко.
- Выясните, какие основные продукты питания имеются в наличии в этой местности, а также ценовой диапазон для этих продуктов.
 - Вместо советов «принимать белковую пищу» или «есть

больше мяса», порекомендуйте включить в рацион яйца (которые содержат белок, и при этом не являются таким дорогим продуктом питания, как мясо) или, например, печень, сердце, которые могут стоить меньше, чем другие виды мяса.

- Если ребенок может пить порошковое молоко, рекомендуемым рецептом для его приготовления может быть «удвоенная порция» для повышения калорийности молока (т.е., использование в два раза больше порошка на тот же объем воды).
- Орехи, бобовые и растительное масло являются продуктами с большим содержанием белка, которые могут быть больше по средствам семьям в зависимости от условий проживания. То же самое относится к листовым и зеленым овощам.
- Не рекомендуем семьям покупать дорогие витаминные добавки, вместо этого посоветуйте им приобретать высококалорийные продукты.
- Рекомендуем семьям обеспечить ребенку несколько небольших приемов пищи в течение дня. Дробный прием небольших порций высококалорийной пищи поможет ребенку прибавить в весе. Это может быть особенно актуально для детей, которые на фоне лечения испытывают тошноту и рвоту.

ССЫЛКИ

- Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, del Castillo H, et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2022-9.
- Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(6): 449-56.
- *Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide*. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis/TB CARE II; 2012.
- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. «Врачи без границ» и «Партнеры во имя здоровья»; 2013.
- Satti H, McLaughlin MM, Omotayo DB, Keshavjee S, Becerra MC, Mukherjee JS, et al. Outcomes of comprehensive care for children empirically treated for multidrug-resistant tuberculosis in a setting of high HIV prevalence. *PLoS One* 2012; 7(5): e37114.
- Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al; Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 953-64.
- Seddon JA, Hesseling AC, Willemse M, Donald PR, Schaaf HS. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. *Clin Infect Dis* 2012; 54(2): 157-66.

6 Лечение сочетанной инфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ

6.1 МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными.

Распространение МЛУ-ТБ и смертность у ВИЧ-положительных больных.

- Люди, живущие с ВИЧ, восприимчивы к инфекции МЛУ-ТБ и имеют высокий риск развития активного заболевания МЛУ-ТБ после инфицирования.
- ВИЧ-положительные больные имеют большую вероятность умереть от МЛУ-ТБ, чем ВИЧ-отрицательные больные.
 - У ВИЧ-положительных больных возможны задержки с постановкой диагноза, поскольку в начале заболевания они чаще могут иметь отрицательные результаты мазка или посева.
 - ВИЧ-положительные больные чаще умирают в период ожидания лабораторного подтверждения МЛУ-ТБ до начала эффективного лечения. Это лучше всего было продемонстрировано на примере быстрого и смертельного распространения ШЛУ-ТБ среди ВИЧ-положительных больных в Южной Африке.
 - ВИЧ-положительные больные имеют большую вероятность умереть во время лечения, чем ВИЧ-отрицательные больные, однако после начала АРТ смертность снижается.

Побочные эффекты лечения МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных больных

- Судя по всему, некоторые побочные эффекты противотуберкулезных препаратов второго ряда чаще наблюдаются у больных с ВИЧ, однако для подтверждения этого требуется проведение научного исследования. Эти побочные эффекты включают:
 - нефротоксичность (острая почечная недостаточность).
 - потерю электролитов.
 - гипотиреоз.
- ВИЧ-положительные больные должны принимать больше препаратов, чем ВИЧ-отрицательные больные, и эти до-

полнительные препараты могут иметь побочные эффекты. Некоторые побочные эффекты свойственны как противотуберкулезным препаратам второго ряда, так и АРВ препаратам, что может приводить к появлению дополнительного числа побочных эффектов, среди которых отмечают:

- анемию.
 - сыпь или анафилаксию.
 - тошноту и рвоту.
 - психические побочные эффекты. .
- У ВИЧ-положительных больных необходимо проводить более интенсивный мониторинг лечения как для контроля ответной реакции на проводимую терапию, так и для отслеживания ее побочных эффектов.

6.2 АРТ у больных с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ

АРТ повышает выживаемость у больных МЛУ-ТБ с ВИЧ-инфекцией

- Теперь общепризнанным является тот факт, что раннее начало АРТ у больных с лекарственно-чувствительным ТБ ассоциировано со снижением смертности, и это особенно очевидно у больных с очень ослабленным иммунитетом.
- Во времена, когда АРТ еще не проводилась, смертность во время лечения МЛУ-ТБ без АРТ часто превышала 90%.
- АРТ повышает выживаемость ВИЧ-инфицированных больных, страдающих МЛУ-ТБ.

Как можно скорее начинайте АРТ у больных МЛУ-ТБ

- Больные МЛУ-ТБ, которые уже получают АРТ, должны продолжать это лечение.
- В отношении больных МЛУ-ТБ, которые еще не получают АРТ, ВОЗ рекомендует начинать антиретровирусную терапию в течение первых восьми недель эффективного лечения МЛУ-ТБ вне зависимости от уровня CD4.
- Начало АРТ на фоне лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда может быть сложным из-за наложения побочных эффектов и большого количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов. Однако хорошо обученная команда специалистов обычно может начать АРТ у больных, находящихся в стабильном состоянии, в течение двух недель после начала лечения МЛУ-ТБ.

Выбор схемы АРТ первого ряда

- Так же как и у ВИЧ-положительных больных без МЛУ-ТБ, схема АРТ первого ряда должна включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) плюс нунуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ).
- Во многих странах предпочтительной схемой АРТ первого ряда является: TDF + 3ТС + EFV. Такую же определенную рекомендацию нельзя давать в отношении больных с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ.

- Схему АРТ следует выбирать во избежание перекрещивания профилей токсичности противотуберкулезных препаратов второго ряда.
 - Применения TDF обычно избегают из-за возможного наложения его нефротоксичности на нефротоксичность инъекционных препаратов, что может привести к смертельному исходу. Поэтому TDF оставляют для случаев устойчивости к АРТ или, когда другие НИОТ не подходят из-за тяжелых побочных эффектов, таких как анемия (AZT) и периферическая нейропатия (d4T).
 - d4T больше не рекомендуют включать в схемы АРТ первого ряда. Как правило, у больных МЛУ-ТБ он не должен применяться из-за наложения побочных эффектов, особенно периферической нейропатии, которую вызывают многие противотуберкулезные препараты второго ряда.
 - Не следует начинать лечение с использованием AZT у больных с гемоглобином ниже 7 г/дл, который часто наблюдают у больных МЛУ-ТБ. Это связано с тем, что AZT может быть причиной гематологической токсичности, в том числе тяжелой анемии.
 - Использования NVP обычно избегают из-за риска токсического воздействия на печень при применении вместе с пиразинамидом. В условиях лечения МЛУ-ТБ схемами, содержащими пиразинамид, предпочтительным препаратом является EFV.
- Наиболее часто используемая схема АРТ для больных МЛУ-ТБ с ВИЧ-инфекцией – это: AZT + 3ТС + EFV.

6.3 Межлекарственное взаимодействие между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами

Производные рифамицина и АРТ

- Несмотря на то, что производные рифамицина обычно не используются для лечения МЛУ-ТБ, они находят свое применение в лечении рифампицин-чувствительного поли- и монорезистентного ТБ.
- С антиретровирусными препаратами происходят многочисленные взаимодействия вследствие индукции ферментов печени рифамицинами.

Возможные комбинации АРВ препаратов и рифамицинов

	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rfb)
ННИОТ		
Невирапин (NVP)	Не комбинируйте, за исключением случаев, когда Rfb нет в наличии, и другие варианты отсутствуют. Если используется NVP, изменение дозы необязательно.	Можно комбинировать без корректировки дозы.
Эфавиренз (EFV)	Можно комбинировать без корректировки дозы.	Можно комбинировать без корректировки дозы.
NRTIs		
Абакавир (ABC) Диданозин (ddI) Ламивудин (3TC) Ставудин (d4T) Зидовудин (AZT) Тенофовир (TDF)	Можно комбинировать без корректировки дозы.	Можно комбинировать без корректировки дозы.
PIs		
Индинавир (IDV)	Не комбинируйте.	Rfb: 300 мг/день IDV: 1 г каждые восемь часов.
Нелфинавир (NFV)	Не комбинируйте.	Можно комбинировать без корректировки дозы.

Лопинавир / ритонавир (LPV/r)	Можно комбинировать, если Rfb нет в наличии. LPV/r: LPV супер-усиленный ритиновиrom (400 мг/400 мг два раза в день) или двойная доза LPV/r (800 мг/200 мг два раза в день). R: обычная доза	Rfb: 150 мг/день LPV/r: обычная доза
Атазанавир/ ритонавир (ATZ/r)	Не комбинируйте.	Rfb: 150 мг три раза в неделю ATZ/r: обычная доза

Адаптировано из «*Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*» (MSF/ПИН).

Хинолоны и ddI

- Буферный ddI содержит антацид на основе алюминия/магния, его применение вместе с фторхинолонами может привести к сниженной абсорбции фторхинолона; его использования следует избегать, но в случае необходимости пациент должен получать препарат за шесть часов до или два часа после приема фторхинолона.
- Без соблюдения таких мер предосторожности возможен сопутствующий прием ddI с энтеросолюбильным покрытием.

Этионамид /протионамид и АРТ

- На основании имеющихся ограниченных данных о метаболизме тиоамидов (этионамида и протионамида) этот класс лекарственных препаратов может вступать во взаимодействие с АРВ препаратами. Считается, что этионамид/протионамид метаболизируется системой CYP450, хотя неизвестно, какие из ферментов отвечают за этот процесс.
- Пока в полной мере неизвестно, нужно ли изменять дозы этионамида/протионамида и/или определенных АРВ препаратов во время совместного лечения ЛУ-ТБ и ВИЧ. В настоящее время корректировка доз не рекомендуется.

Кларитромицин и АРТ

- Кларитромицин – это субстрат и ингибитор CYP3A, он имеет многочисленные взаимодействия с ИП и ННИОТ.
- По возможности избегайте использования кларитромицина из-за его низкой эффективности в отношении ТБ и

многочисленных взаимодействий с лекарственными препаратами.

Бедаквилин и АРТ

- В метаболизме бедаквилаина участвует изофермент СYP3A4. На основании одноклового исследования с участием здоровых волонтеров, EFV, по-видимому, снижает количество бедаквилаина, несмотря на индуцирование СYP3A4.
- Ингибиторы СYP3A4 (например, азольные фунгициды, некоторые макролиды, ингибиторы протеазы и многие другие) могут повысить уровень бедаквилаина. Опыт применения бедаквилаина и АРТ крайне ограничен, поэтому читатель должен обратиться к информации из вкладышей к лекарственным препаратам, подготовленным компаниями-производителями и будущим публикациям ВОЗ, посвященных использованию бедаквилаина.
- Любое использование бедаквилаина наряду с АРТ должно проводиться: (1) в тесных консультациях со специалистами по ВИЧ/АРТ, знакомыми с фармакокинетикой бедаквилаина, потенциальным межлекарственным взаимодействием и побочными эффектами лечения; (2) при полной открытости с пациентом в отношении неизвестных рисков и возможных межлекарственных взаимодействий, которые могут негативно сказаться на лечении ТБ и ВИЧ вместе или в отдельности; и (3) при рассмотрении возможных корректировок лечения бедаквилаином, противотуберкулезными препаратами или АРТ на основании данных терапевтического лекарственного мониторинга и теоретических опасений.

6.4 Поддержка в соблюдении требований лечения и клинический мониторинг больных, получающих лечение МЛУ-ТБ/

Поддержка в соблюдении требований лечения важна для больных с сочетанной инфекцией

- Большое количество принимаемых таблеток и многочисленные побочные эффекты делают лечение сочетанной инфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ очень сложным.
- Для предотвращения развития устойчивости к препаратам для лечения ВИЧ проведение АРТ должно быть ежедневным без каких-либо исключений.
- Настоятельно рекомендуется проводить под непосредственным наблюдением сопутствующую терапию противотуберкулезными препаратами второго ряда и АРТ наряду с оказанием других видов поддержки для соблюдения требований лечения больными.
- Наличие МЛУ-ТБ и ВИЧ может привести к серьезной стигме и дискриминации.
- Для успешного завершения курса лечения больным с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ может потребоваться особая социально-экономическая, нутритивная и психосоциальная поддержка.

Клинический мониторинг эффективности АРТ

- Количество клеток CD4 необходимо отслеживать как минимум каждые шесть месяцев, но при наличии МЛУ-ТБ и других оппортунистических инфекций интерпретировать результаты мониторинга может быть сложно.
- Необходимо регулярно оценивать вирусную нагрузку во время лечения МЛУ-ТБ или, по крайней мере, при возникновении подозрений о неэффективности АРТ.
- Если вирусная нагрузка указывает на вирусологическую неэффективность терапии, то до изменения схемы АРТ настоятельно рекомендуется провести тестирование генетической устойчивости ВИЧ.

Типичный больной с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ > 60 кг часто принимает большое количество единиц дозирования лекарств

Утренняя доза	Вечерняя доза
Пиразинамид (500 мг): 4 таблетки Канамицин (1-г флакон): 1 г ВМ Левофлоксацин (500 мг): 2 таблетки Этионамид (250 мг): 1 таблетка Циклосерин (250 мг): 1 капсула ПАСК (4-г пакет): 1 пакет	Этионамид (250 мг): 2 таблетки Циклосерин (250 мг): 2 капсулы ПАСК (4-г пакет): 1 пакет Пиридоксин (50 мг): 4 таблетки
Комбинация AZT/ЗТС: 1 таблетка Ко-тримоксазол: 1 таблетка	Комбинация AZT/ЗТС: 1 таблетка EFV (600 мг): 1 таблетка
Общая лекарственная нагрузка утром: 9 таблеток, 1 капсула, 1 пакет и 1 внутримышечная инъекция	Общая лекарственная нагрузка вечером: 8 таблеток, 2 капсулы, 1 пакет
Суточная количество принимаемых лекарств: 17 таблеток, 3 капсулы, 2 пакета и 1 внутримышечная инъекция (не считая вспомогательных лекарственных средств для купирования побочных эффектов терапии).	

6.5 Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

- ТБ ВСВИ – это парадоксальное ухудшение клинического состояния больного вслед за началом АРТ после стабилизации на фоне лечения ТБ.
- Исследований ВСВИ во время лечения МЛУ-ТБ не проводилось, однако когортные исследования показали, что подлинный ВСВИ развивается не очень часто, даже если АРТ начинают на ранних этапах лечения МЛУ-ТБ.
- ВСВИ – это диагноз, который устанавливают методом исключений. Наиболее частой причиной повышения температуры тела, кашля и ухудшения статуса мокроты во время терапии МЛУ-ТБ является безуспешное лечение МЛУ-ТБ.
- При подозрении на ВСВИ необходимо многократно отправить образцы мокроты больного на посев и ТЛЧ к препаратам второго ряда для исключения возникновения устойчивости к этим препаратам. Больные также должны пройти тщательное обследование на предмет наличия других оппортунистических инфекций и других состояний, которые могут походить на ВСВИ.
- Лечение ВСВИ – сложное, оно зависит от проявления и тяжести воспалительного синдрома. В случаях с умеренным проявлением синдрома используются нестероидные противовоспалительные препараты, а при среднем и тяжелом ВСВИ применяются кортикостероиды. Большинство больных можно лечить без прерывания курса лечения МЛУ-ТБ или АРТ.

Ссылки

- Coyne KM, Pozniak AL, Lamorde M, Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23(4): 437-446.
- Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375(9728): 1798-807.
- *Management of MDR-TB: A field guide* (WHO/HTM/TB/2008.402a). Geneva: World Health Organization; 2009.
- O'Donnell MR, Padayatchi N, Kvasnovsky C, Werner L, Master I, Horsburgh CR Jr. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(3): 416-24.
- Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, Atwood SS, Omotayo DB, Ntlamelle L, et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One* 2012; 7(10): e46943.
- Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One* 2013; 8(5): e63057.
- Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 1: S86-107.

7 Первичная оценка состояния больных МЛУ-ТБ

7.1 Обследование и оценка состояния больного до начала лечения

- Целью оценки состояния больного до начала лечения является выявление больных, подверженных более высокому риску побочных эффектов, и установление исходного уровня для мониторинга.
- Оценка состояния больного до начала лечения должна включать тщательный сбор данных по истории болезни, медицинский осмотр пациента и проведение лабораторных исследований.
- Нижеследующие сопутствующие заболевания/состояния могут повлиять на исходную схему лечения или принятие других важных решений относительно ведения больного:
 - ВИЧ-инфекция.
 - сахарный диабет.
 - гипертония.
 - острая или хроническая почечная недостаточность.
 - острое или хроническое заболевание печени.
 - заболевание щитовидной железы.
 - психическое заболевание.
 - наркотическая или алкогольная зависимость.
 - беременность.
 - хроническая эпилепсия или судорожные расстройства.
- Всем больным, начинающим лечение МЛУ-ТБ, необходимо провести следующие исследования:
 - мазок мокроты, посев и ТЛЧ.
 - исходный уровень калия, креатинина и функциональные тесты печени.
 - исходная аудиометрия (если доступна).
 - экспресс-тестирование на ВИЧ.
 - тест на беременность у женщин детородного возраста.
 - тиреотропный гормон (ТТГ) при наличии симптомов гипотиреоза или зоба.
- Больным с сочетанной ВИЧ-инфекцией необходимо провести дополнительные тесты:
 - общий анализ крови (особенно если в будущем планируется начать применение AZT).

- определение числа клеток CD4 (у детей – процент CD4).
- Больным, получающим бедаквилин, следует провести исходную ЭКГ для исключения удлинения интервала QT.
- На основании истории болезни, физикального осмотра и результатов исходных скрининговых тестов могут быть рекомендованы дополнительные лабораторные исследования.

7.2 Обучение и подготовка больного к лечению

Советы по консультированию больных МЛУ-ТБ

Если больной не знает, что такое МЛУ-ТБ	<p>Объясните, что МЛУ-ТБ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • развивается, когда больные ТБ нерегулярно принимают противотуберкулезные препараты. • передается воздушным путем. • может легко передаваться людям с ВИЧ.
Если больной не понимает такое лечение МЛУ-ТБ	<p>Объясните, что:</p> <ul style="list-style-type: none"> • препараты второго ряда слабее препаратов первого ряда, поэтому важно своевременно принимать все дозы. • инъекционные препараты будут использоваться минимум восемь месяцев и, по крайней мере, в течение четырех месяцев после негативации посева. • общая продолжительность лечения составляет не менее 20 месяцев и, по крайней мере, 18 месяцев после негативации посева.
Если в прошлом больной испытывал сложности с соблюдением требований лечения	<p>Скажите: «Очень важно, чтобы вы принимали все дозы лекарств. Расскажите мне о сложностях, которые вы испытывали во время лечения в прошлом.»</p>
Если больной не знает своего статуса ВИЧ	<p>Обеспечьте проведение консультирования по вопросам ВИЧ и предложите пройти тестирование на ВИЧ.</p>
Если больной живет с другими членами семьи	<p>Скажите:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Больной особенно заразен до начала лечения и в течение первых нескольких недель терапии. • Оставляйте окна и двери дома открытыми для лучшего проветривания. • В этот период не спите в одной кровати с другими членами семьи. • Соблюдайте этикет кашля.
Если не был выбран метод проведения терапии под непосредственным наблюдением	<p>Обсудите с членами сообщества вопрос о поиске медицинского работника или возможности организации DOT в ближайшем медицинском учреждении.</p>

Если больной живет далеко от клиники и испытывает нехватку продуктов питания

Организуйте возмещение транспортных расходов и выдачу продуктовых наборов.

Если больной обеспокоен побочными эффектами лечения МЛУ-ТБ

Скажите: “Это лечение имеет много побочных эффектов, особенно в самом его начале. Если вы испытываете какие-либо побочные эффекты, безотлагательно сообщите о них медработнику из вашего сообщества. Со временем ситуация с побочными эффектами улучшится.”

7.3 Планирование семьи

Все женщины детородного возраста должны использовать надежный метод контрацепции

- Все женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность во время первичной оценки состояния здоровья до начала лечения МЛУ-ТБ.
- Предупреждение беременности настоятельно рекомендуется всем женщинам, получающим лечение МЛУ-ТБ.
 - Использование пероральных контрацептивов не рекомендуется. Больные МЛУ-ТБ часто испытывают тошноту и рвоту вследствие побочных эффектов терапии. Кроме того существуют лекарственные взаимодействия с рифамицинами. Проблематичной является приверженность применению пероральных контрацептивов в течение длительного курса лечения.
 - Другие варианты предупреждения беременности включают внутримышечные инъекции медроксипрогестерона каждые 13 недель или установку внутриматочного средства.
 - Всем больным рекомендуется пользоваться презервативами для предотвращения заболеваний, передаваемых половым путем, однако на презервативы не стоит полагаться как на единственное средство предотвращения беременности.

Ссылки

- *Руководства по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: экстренное обновление 2008* (WHO/NTM/STB/2008.402). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
- *Management of MDR-TB: A field guide* (WHO/NTM/TV/2008.402a). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009.

8 Мониторинг лечения МЛУ-ТБ

8.1 Мониторинг хода лечения

Симптомы ТБ

- Как правило, в течение одного-двух месяцев лечения происходит улучшение таких симптомов, как кашель, отделение мокроты, повышенная температура и потеря веса.

Бактериология

- У большинства больных, соблюдающих требования лечения по эффективной схеме препаратов, к третьему месяцу лечения произойдет негативация посева.
- У больных с меньшим количеством эффективных препаратов в схеме (например, у больных ШЛУ-ТБ) негативация будет проходить гораздо медленнее.
- Устойчиво положительные посевы после шести месяцев терапии являются признаком вероятного безуспешного лечения.
- Повторное появление положительных посевов после их негативации является признаком вероятного безуспешного лечения, особенно если это происходит после шести месяцев терапии.

Рентгенография грудной клетки

- Многие рентгеновские снимки грудной клетки не покажут каких-либо изменений или будут указывать лишь на незначительное улучшение во время лечения МЛУ-ТБ, особенно у больных с хроническими патологическими изменениями в легких.
- Рентгеновские снимки грудной клетки не нужно делать ежемесячно, а лишь:
 - на момент начала лечения для получения исходной картины
 - по мере необходимости во время курса лечения (например, клиническое ухудшение или проведение хирургического вмешательства).

Рост и вес

- У взрослых вес следует проверять ежемесячно.
 - В начале лечения это важно для выбора лекарственных доз.
 - Во время лечения прибавка в весе является признаком

клинического улучшения, и может потребоваться корректировка лекарственной дозы.

- Измерение роста и его учет в карте лечения больных следует проводить на момент начала лечения. Без данных о росте невозможно будет вычислить индекс массы тела и оценить статус питания больного.
- Для детей в возрасте от 0 до 5 лет необходимо построить графики отношения веса к возрасту и отношения веса к росту. Для всех детей в возрасте от 5 до 19 лет необходимо построить график индекса массы тела. Обычные темпы роста детей должны возобновиться через несколько месяцев успешного лечения.

Спросите больного

- Как ваши дела?
- Вам требовалась экстренная медицинская помощь? В случае положительного ответа запросите учетные данные/диагноз.
- Произошло ли улучшение симптомов ТБ?
 - Кашель? Мокрота?
 - Трудно дышать?
 - Повышенная температура/ночные поты?
 - Потеря веса?
- Испытывали ли вы какие-либо побочные эффекты?
 - Тошнота/рвота?
 - Слабость?
 - Спутанность сознания?
 - Сыпь?
 - Покалывание в кистях и стопах?
 - Проблемы со слухом? Звон в ушах?
 - Головокружение?
 - Головная боль?
 - Судороги? Потеря сознания?
 - Испытываете ли вы чувство тревоги? Вы грустите, чувствуете себя несчастным?
- Испытывали ли вы какие-либо другие симптомы, даже если считаете их не важными или не связанными с лечением?
- Какие проблемы у вас возникали во время приема лекарств? Пропускали ли вы прием назначенных доз препаратов? Задавайте вопросы больному с уважением и без

осуждения - таким образом, чтобы больному было легче говорить правду.

- «Многим больным трудно принимать лекарства. А какие трудности возникают у вас?»
- «Когда вам труднее всего принимать лекарства? Вы когда-нибудь пропускали прием лекарств?»
- Если больной пропускал прием лекарств, выясните причину.
- Возникали ли у вас какие-либо проблемы с человеком, который должен оказывать вам помощь в лечении?
- Приходилось ли вам испытывать в клинике, дома или на работе дискриминацию из-за вашей болезни или лечения?
- О чем еще вы хотели бы поговорить?

8.2 Скрининг побочных эффектов терапии

Скрининг побочных эффектов – это важная составляющая лечения МЛУ-ТБ

- Тщательный мониторинг больных необходим для гарантии быстрого выявления нежелательного воздействия препаратов второго ряда. По сравнению с самостоятельным приемом лекарств больным для лечения МЛУ-ТБ одним из главных преимуществ терапии под непосредственным наблюдением является возможность отслеживать побочные эффекты терапии.
- Большинство побочных эффектов легко распознается, и больные с готовностью рассказывают о том, какое нежелательное воздействие препаратов они испытывают. Тем не менее, важно применять систематический метод ведения беседы с пациентом, поскольку некоторые больные могут неохотно рассказывать о побочных эффектах лечения, даже если они тяжелые. Другие больные могут встревожиться по поводу одних побочных эффектов и забыть рассказать медицинскому работнику о других нежелательных воздействиях лечения.
- Лабораторный скрининг важен для выявления определенных скрытых побочных эффектов (не очевидных из данных истории болезни и результатов физикального обследования).
- Некоторые национальные программы имеют протоколы сообщений фармаконадзора. Врачи-клиницисты должны соблюдать эти протоколы в случае серьезных нежелательных эффектов лечения.

Мониторинг функции почек

- Нефротоксичность – это известное осложнение инъекционных препаратов, как аминогликозидов (канамицина и амикацина), так и капреомицина. Этот побочный эффект изначально протекает бессимптомно, но может привести к смертельному исходу.
- Сывороточный креатинин следует проверять ежемесячно во время лечения больного инъекционным препаратом.
- Больные с заболеванием почек в анамнезе (в том числе с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и ВИЧ), в преклонном возрасте или на лечении какими-либо другими препаратами, имеющими потенциальную нефротоксич-

ность, должны проходить более тщательный мониторинг - в начале терапии ежемесячно.

Мониторинг электролитов в сыворотке

- Потеря электролитов - это известное осложнение лечения инъекционными препаратами, особенно капреомицином. Этот процесс, как правило, обратим при временной приостановке применения инъекционного препарата.
- Очень низкий уровень калия или других электролитов в сыворотке может привести к смертельному исходу.
 - Поскольку на ранних стадиях истощение электролитов часто происходит бессимптомно и может быть легко исправлено возмещением электролитов, то во время лечения больного инъекционным препаратом необходимо ежемесячно проверять уровень калия в сыворотке.
 - Уровень магния в сыворотке крови также следует проверять регулярно или при очень низких показателях калия в сыворотке, поскольку гипомagneмизм часто ассоциируется с гипокалиемией.
- Мониторинг электролитов в сыворотке особенно важен у больных, изначально имеющих заболевание почек (диабет, ВИЧ), и у всех больных, получающих капреомицин.

Скрининг на гипотиреоз

- Гипотиреоз - это побочный эффект лечения ПАСКом и/или этионамидом/протионамидом; он относительно часто развивается во время применения обоих препаратов.
- Гипотиреоз может быть диагностирован у больных МЛУ-ТБ путем определения уровня ТТГ в сыворотке крови.
 - Повышенный уровень ТТГ указывает на гипотиреоз, вызванный подавлением функции щитовидной железы.
 - Для диагностики или мониторинга лечения гипотиреоза, вызванного токсичностью противотуберкулезных препаратов, никакие другие исследования щитовидной железы (свободные Т₄, Т₃) не требуются.
- Уровень ТТГ следует проверять как минимум каждые шесть месяцев после начала лечения МЛУ-ТБ с применением ПАСКа или этионамида/протионамида. Однако симптомы у больных могут развиваться уже через несколько недель после начала лечения.
- Гипотиреоз обратим после прекращения применения пре-

паратов, способствующих его возникновению.

Мониторинг функции печени

- Гепатотоксичность может наблюдаться при лечении пирозинамидом и ПАСКом, реже – в результате приема других препаратов второго ряда. Ферменты печени необходимо проверять у всех больных с симптомами и признаками гепатита, такими как тошнота, рвота или желтуха. Ферменты печени у ВИЧ-положительных больных, принимающих пирозинамид, следует проверять ежемесячно.

Скрининг потери слуха

- Проявления ототоксичности часто наблюдается у больных, получающих большие совокупные дозы инъекционных препаратов. Сочетанное применение фуросемида, особенно при почечной недостаточности, может усилить ототоксические эффекты инъекционных препаратов.
- Там где есть возможность проводить аудиометрию, она является замечательным способом раннего выявления потери слуха. Аудиометрия может выявлять клинически незначимую потерю слуха (например, потеря высоких частот), и лечение обычно продолжается, если потери отмечают только в высокочастотном диапазоне.
- При каждом врачебном осмотре важно спрашивать пациентов и их родных или близких о потере слуха. Любая потеря слуха, выявляемая при таком типе скрининга, будет гарантированно клинически значимой.

Скрининг психозов и депрессии

- Депрессия может привести к мыслям о суициде или к попыткам самоубийства.
- Врач-клиницист должен оценить психосоциальное состояние больного, в том числе регулярно спрашивать во время ежемесячных посещений, не беспокоят ли его мысли о суициде.
- Скрининг проявлений некоторых типов нейротоксичности циклосерина, таких как психозы, состояние тревоги или судороги, могут потребовать проведения бесед с членами семьи больного, поскольку больной может не отдавать себе отчет в подобных побочных эффектах терапии.

Тест на беременность

- Всем женщинам детородного возраста необходимо проводить анализ мочи на беременность на исходном этапе и всякий раз при задержке менструаций. При каждом осмотре всем женщинам детородного возраста необходимо задавать вопросы о дате последней менструации.
- Всем больным, получающим лечение МЛУ-ТБ, необходимо настоятельно рекомендовать надежный метод контрацепции. Консультирование следует проводить и среди мужчин- партнеров.

Скрининг миелосупрессии

- Всем больным, начинающим прием AZT, необходимо проводить клинический анализ крови до начала лечения с применением AZT, месяц спустя, а затем каждые три месяца. Клинический анализ крови также нужно делать при наличии симптомов или признаков анемии.
- Всем больным, начинающим прием линезолида, необходимо проводить клинический анализ крови до начала лечения линезолидом, затем сначала еженедельно и далее – ежемесячно. Клинический анализ крови также нужно делать при наличии симптомов или признаков миелосупрессии.

8.3 График клинического и лабораторного контрольного наблюдения

График контрольного наблюдения для больных с неосложненным МЛУ-ТБ

Месяц	Клинич. Консульт.	Вес	Мазок	Посев	ТЛЧ	Рентген грудной клетки	Биохим. показатели функции печени	Сг, К	ТТГ
0 (исходный этап)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
1	Каждые две недели	✓	✓	✓				✓	
2	Каждые две недели	✓	✓	✓				✓	
3	Каждые две недели	✓	✓	✓				✓	
4	Ежемесячно	✓	✓	✓	Если посев положительный			✓	
5	Ежемесячно	✓	✓	✓				✓	
6	Ежемесячно	✓	✓	✓	Если посев положительный			✓	✓
7	Ежемесячно	✓	✓	✓				✓	
8	Ежемесячно	✓	✓	✓	Если посев положительный.			✓	

Месяц	Клинич. Консульт.	Вес	Мазок	Посев	ТЛЧ	Рентген грудной клетки	Биохим. показатели функции печени	Сг, К	ТТГ
9	Ежемесячно	√	√	√			Если получает инъекц. препарат		
10	Ежемесячно	√	√	√	Если посев положительный		Если получает инъекц. препарат		
11	Ежемесячно	√	√	√					
12	Ежемесячно	√	√	√	Если посев положительный		Если получает инъекц. препарат		√
До завершения лечения	Ежемесячно		Ежемесячно	Ежемесячно	Если посев положительный		Если получает инъекц. препарат		Каждые шесть месяцев

Для определенных групп больных может быть рекомендовано проведение более частого скрининга.

- Проверку уровня креатинина и калия можно проводить еженедельно в течение первого месяца лечения у пожилых людей, пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, а также у больных с заболеванием почек.
- Биохимические показатели функции печени можно проверять ежемесячно у больных с заболеванием печени, с сочетанной ВИЧ-инфекцией и тех, кто принимает бедаквилин.
- ТТГ можно проверять каждые три месяца у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией, а также среди тех, кто проживает в географических районах с большой распространенностью гипотиреоза.
- Регулярные серологические тесты на ВИЧ в территориях с высокой распространенностью ВИЧ.

Дополнительные скрининговые тесты в случае использования конкретных препаратов

- AZT: Проверка исходного уровня гемоглобина, затем после одного месяца лечения и далее – каждые три месяца.
- Линезолид: Проведение клинического анализа крови для получения исходных данных, а затем ежемесячно.
- Гапифлоксацин: Проверка исходного уровня сахара крови натощак, а затем ежемесячно.
- Бедаквилин: Проведение ЭКГ (интервал QT) до начала лечения, затем - 2, 12 и 24 недели после начала лечения (чаще - при наличии болезней сердца, гипотиреоза или нарушения электролитного баланса). В случае выявления удлинения интервала QT необходимо проверить уровень сывороточного калия, кальция и магния.
- Этамбутол или линезолид: Проверка цветового зрения при помощи теста Ишихары (проверка всех больных на исходном этапе, поскольку определенный процент людей страдает дальтонизмом (наследственная изменчивость); повторить тест в случае возникновения подозрений на изменение зрения).

В некоторых условиях допустим менее частый мониторинг посевов

- Программы с весьма ограниченными возможностями могут проводить исследования мазков ежемесячно, но посева

на поддерживающей фазе лечения они могут проводить через месяц.

- Ежемесячный мониторинг посевов вероятнее позволит выявить возможные неудачи в лечении на более ранних этапах, чем в условиях проведения более редкого мониторинга.

Контрольное наблюдение после успешного завершения лечения МЛУ-ТБ

- Проверка посевов мокроты на 6 и 12 месяцах от момента завершения курса терапии для оценки возможности рецидива.
- Проинструктируйте пациента о необходимости вернуться в клинику, если кашель будет продолжаться более двух недель, если будет стойко держаться высокая температура, и возобновится потеря веса.

Ссылки

- *Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: экстренное обновление 2008* (WHO/HTM/STB/2008.402). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
- *Management of MDR-TB: A field guide* (WHO/HTM/TB/2008.402a). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009.

9 Ведение нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии

9.1 Общие положения

- Препараты второго ряда имеют больше побочных эффектов, чем противотуберкулезные препараты первого ряда. Необходимо быстро и агрессивно купировать эти побочные эффекты, чтобы дать больному возможность перенести препараты, сохранить приверженность лечению и достичь положительного результата терапии.
- Больному нужно рассказать о вероятных побочных эффектах лекарственной терапии до ее начала.
 - Рассмотрите распространенные побочные эффекты, ассоциированные с каждым из назначенных препаратов в схеме.
 - Больные должны быть предупреждены о том, что большинство побочных эффектов проявляется в начале лечения. Больных следует убедить в том, что со временем ситуация с большей частью нежелательных эффектов улучшится.
 - Особое внимание следует уделитьстораживающим признакам важных осложнений, которые требуют неотложной медицинской помощи.
 - Больного также следует проинструктировать о том, как ставить в известность медработника в случае появления обеспокоенности о состоянии здоровья во время курса лечения МЛУ-ТБ.
- Люди, оказывающие поддержку в проведении ДОТ, должны играть основную роль в помощи больным справиться с побочными эффектами терапии, в раннем выявлении и определении приоритетности симптомов и предоставлении психологической поддержки во время купирования побочных эффектов. Группы поддержки больного также являются одним из вариантов оказания психосоциальной помощи пациентам.
- Умеренные побочные эффекты возникают часто. Их лечение вспомогательными препаратами должно быть симптоматическим, с продолжением лечения по лекарственной схеме. Со временем они могут исчезнуть или стихнуть, и больной может продолжать лечение без перерыва.

- Побочные эффекты целого ряда препаратов второго ряда в большой степени зависят от лекарственных доз. Так, например, при лечении циклосерином и этионамидом больной может абсолютно не переносить одну дозировку и при этом полностью переносить дозировку чуть ниже.
 - Снижение дозировки следует проводить только тогда, когда сниженная доза все еще сможет обеспечить соответствующий уровень в сыворотке и не повлияет негативно на лекарственную схему.
 - К сожалению, при узком терапевтическом интервале этих препаратов, снижение дозы может также повлиять и на их действенность, поэтому нужно приложить все усилия для того, чтобы поддерживать необходимую дозу препарата, соответствующую весу больного.
 - Следует избегать снижения дозы более чем на один весовой класс.
- В случаях когда побочный эффект особенно устойчив к корректировке дозы также можно прибегать к временной приостановке использования лекарственных препаратов. Однако полного прекращения применения препаратов следует по возможности избегать. У больных ТБ с высокой степенью резистентности успешная замена одного препарата на другой может быть невозможна вследствие отсутствия такового, что делает лекарственную схему менее действенной.
- Любое решение о временной приостановке использования препарата следует принимать, взвешивая риск продолжающихся побочных эффектов и пользу от повышения шансов больного на излечение от заболевания.

9.2 Аллергия: анафилаксия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие аллергическую реакцию: любые препараты

Возможные АРВ препараты, вызывающие аллергическую реакцию: NVP, ABC, EFV, d4T и другие

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проведите мероприятия по поддержанию жизненно важных функций, обеспечивая проходимость воздушных путей больного, его дыхание и кровообращение.
2. Сделайте внутримышечную инъекцию эпинефрина для сдерживания аллергической реакции.
3. Срочно госпитализируйте больного.
4. Временно прекратите лечение препаратами, которые потенциально могут вызывать эту аллергическую реакцию, в том числе все противотуберкулезные препараты. Рассмотрите список лекарственных препаратов больного для выявления наиболее вероятного препарата, ставшего причиной такого состояния.
5. После того, как аллергическая реакция будет взята под контроль, и больной вернется в обычное для него состояние здоровья, в качестве провокационного теста с неполной лекарственной дозой вновь начните проведение противотуберкулезной терапии. Если выявлен конкретный препарат - вероятный виновник аллергической реакции, не проводите пробу с повторным назначением препарата и отмените его на все время.

Комментарии

- Анафилаксия встречается редко, но является одним из самых тяжелых проявлений аллергической реакции. Она развивается быстро после воздействия препарата, провоцирующего аллергическую реакцию, и проявляется в виде сыпи, ангионевротического отека с частичной или полной непроходимостью дыхательных путей, желудочно-кишечных симптомов и гипотонии. Симптомы могут прогрессировать, приводя к дыхательной недостаточности и смерти.
- Анафилаксию могут вызывать любые противотуберкулезные препараты.
- В случае выявления препарата, вызвавшего анафилаксию,

никогда больше не применяйте этот препарат в лечении больного. Сообщите больному о том, что он никогда больше не должен принимать этот препарат и избегать приема препаратов из того же класса (например, если анафилаксия была вызвана приемом левофлоксацина, то следует избегать применения всех фторхинолонов).

9.3 Аллергия: сыпь

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие аллергическую реакцию: любые препараты

Возможные АРВ препараты, вызывающие аллергическую реакцию: NVP, ABC, EFV, d4T и другие

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените признаки тяжелых форм сыпи, в том числе с поражением слизистой оболочки, ангиоэдема и некроз кожи. При появлении тяжелой формы сыпи, прекратите проведение всего лечения в ожидании разрешения аллергической реакции. В случае анафилаксии следуйте стандартному протоколу экстренного реагирования.
2. Проверьте ферменты печени, поскольку многие виды сыпи могут сопровождаться гепатитом.
3. Рассмотрите список используемых пациентом лекарств для выявления препарата, который вероятнее всего вызвал такую реакцию. Исключите другие потенциальные причины аллергической кожной реакции (такие как чесотка или аллергены из окружающей среды).
4. Для контроля симптомов умеренных кожных реакций начните использование вспомогательных лекарственных средств, таких как:
 - антигистаминные средства.
 - гидрокортизоновую мазь для локализованной сыпи.
 - преднизон в низкой дозе - 10 - 20 мг в день в течение нескольких недель в рефрактерных случаях.
5. После разрешения сыпи повторно вводите по одному препарату таким образом, чтобы лекарственное средство, которое вероятнее всего стало причиной аллергической реакции, было последним по очередности.
6. На все время откажитесь от применения лекарственного препарата, ставшего причиной серьезной реакции.

Комментарии

- Необходимо внимательно изучать историю предшествующих лекарственных аллергий. Любая известная лекарственная аллергия должна быть учтена в карте лечения больного.
- Лекарственная сыпь может иметь множество проявлений – от легкой макуло-папулезной сыпи и крапивницы до тя-

желых системных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона.

- Реакции с покраснением на фоне приема рифампицина или пипразинамида обычно оказываются умеренными и со временем проходят. В этом случае возможно применение антигистаминных препаратов. Приступообразные ощущения жара, зуд и учащенное сердцебиение могут быть вызваны сочетанием изониазида и продуктами, содержащими тирамин (сыр, красное вино). В случае возникновения таких реакций посоветуйте пациентам избегать продуктов питания, провоцирующих эти состояния.
- Сухость кожи - это распространенная и существенная проблема, связанная с приемом клофазимина. Она может вызывать зуд (особенно у диабетиков), облегчить который можно при помощи увлажняющего крема.
- NVP может вызывать сыпь от слабой до умеренной, которая иногда может быть тяжелой и сопровождаться гепатитом. Сыпь, связанная с приемом NVP, обычно возникает в первые несколько недель после начала приема препарата, поэтому маловероятно, что новая сыпь у больного МЛУ-ТБ появляется на фоне приема NVP, если ранее больной переносил этот препарат. Начало приема NVP с половины дозы в течение первых двух недель снижает вероятность развития серьезной реакции.
- Гиперчувствительность к АВС - это редкий побочный эффект, который иногда может проявляться как локализованная сыпь, однако чаще - это часть синдрома, который включает повышенную температуру тела и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота и диарея) и наблюдается в течение первых шести недель. Если после замены АВС на другой НИОТ происходит разрешение сыпи, существует вероятность гиперчувствительности к АВС, поэтому не стоит повторно назначать АВС после его отмены, поскольку это может привести к более тяжелым реакциям, иногда угрожающим жизни.
- Ко-тримоксазол также может вызывать кожную сыпь, особенно у ВИЧ-положительных больных.
- Любой препарат, который считается причиной развития анафилаксии или синдрома Стивенса-Джонсона, никогда не следует повторно назначать больному, даже в качестве провокационной пробы.

9.4 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие эти побочные эффекты: Pto/Eto, PAS, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/Cln, Bdq.

Возможные АРВ препараты, вызывающие эти побочные эффекты: RTV, d4T, NVP и многие другие.

Предлагаемая стратегия ведения пациента

1. Оценить опасность признаков, включающих обезвоживание, нарушение электролитного баланса и гепатит. Необходимо проверить уровень электролитов сыворотки и функцию почек. Рвотные массы цвета кофейной гущи являются признаком кровотечения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, обычно вследствие язвы желудка, что следует рассматривать как ситуацию, требующую неотложной медицинской помощи.
2. Больным с обезвоживанием необходимо безотлагательно проводить терапию с пероральной или внутривенной регидратацией для нейтрализации обезвоживания и восстанавливать электролитный баланс.
3. Скорректируйте время приема противотуберкулезных препаратов (без снижения общей дозы или, не нанося ущерб лекарственной схеме):
 - Давайте Eto/Pto на ночь.
 - Давайте Eto два раза в день или ПАСК три раза в день.
 - Давайте ПАСК через два часа после приема других противотуберкулезных препаратов.
 - До лекарственного приема дайте больному легкую еду (печенье, хлеб, рис, чай).
4. Если, несмотря на корректировки графика приема лекарственных доз рвота и тошнота будут продолжаться, начните противорвотное лечение. Больные могут реагировать на одно противорвотное средство и не реагировать на другое, даже если это лекарственные средства одного класса. У больных без должной реакции на одно лекарственное средство следует попробовать применение другого средства. Часто требуется прием постоянной суточной дозы (обычно за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов).
 - Метоклопрамид 10 мг за 30 минут до приема противо-

- туберкулезных препаратов (максимальная доза - 15 мг два раза в день).
- Ондансетрон 8 мг за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов, прием повторять каждые восемь часов (можно использовать в одиночку или вместе с метоклопрамидом, дозу можно увеличить до 24 мг, которую следует принимать за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов в случае рефракторной тошноты). Ондансетрон - это селективный антагонист рецепторов 5-НТЗ, принадлежит к самому сильному классу противорвотных препаратов.
 - Прометазин - 25 мг за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов или перед едой, до трех раз в день (можно использовать в одиночку или вместе с метоклопрамидом, дозу прометазина можно увеличить до 50 мг три раза в день для сдерживания симптомов).
 - Другие противорвотные средства включают дименгидринат, домперидон, прометазин и другие.
5. Снизьте дозу препарата, вызывающего эти симптомы, если они не купируются при помощи противорвотного средства.
 6. В качестве альтернативы, симптомы можно купировать приостановкой приема препарата, который их вызывает, сроком на несколько дней (от двух до четырех дней), а затем повторно ввести его, постепенно увеличивая дозу. Приостановив таким образом использование лекарственного средства, сообщите больному, что это лишь временная приостановка, за которой последует его постепенное введение в схему лечения. Часто это приводит к более хорошей переносимости.
 7. Перманентное прекращение использования лекарственного средства требуется редко, однако возможно в крайних случаях, когда все другие средства оказываются безуспешными.

Комментарии

- Тошнота и рвота – это распространенные побочные эффекты, которые проявляются в течение первых недель терапии, но со временем и при поддерживающем лечении ситуация нормализуется. На начальном этапе лечения больным до некоторой степени приходится терпеть симптомы. Обыч-

но симптомы обратимы после приостановления приема препарата, вызывающего эти состояния.

- Больным, которые особенно обеспокоены тошнотой или находятся в тревожном состоянии ожидания начала тошноты/рвоты, может помочь небольшая доза успокаивающего средства (5 мг диазепама или 0,5 мг лоразепама), которое следует принять за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов. (Предостережение: к бензодиазепинам потенциально может развиваться зависимость, поэтому рекомендуется не использовать постоянные суточные дозы бензодиазепинов для лечения тошноты).
- У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией персистирующая рвота и боль в животе могут быть результатом развивающегося лактоцидоза (особенно распространенного при долгосрочном использовании d4T) и/или гепатита, вторичного по отношению к лекарственным средствам..
- Тошнота и рвота также могут быть признаками новой беременности или ранними признаками гепатита.
- Не используйте метоклопрамид, если развиваются такие неврологические проблемы, как поздняя дискинезия (побочный эффект, который может развиваться на фоне длительного приема метоклопрамида).
- Ондансетрон может увеличить интервал QT, поэтому рекомендуется избегать применения этого препарата у больных, которые принимают лекарства, значительно увеличивающие интервал QT (моксифлоксацин, клофазимин, бедаквилин и другие).

9.5 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит и боль в животе

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие эти побочные эффекты: PAS, Pto/Eto, Cfx, фторхинолоны, H, E и Z.

Возможные АРВ препараты, вызывающие эти побочные эффекты: прием большинства АРВ препаратов ассоциирован с болью в животе.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Начните симптоматическое лечение с использованием блокаторов H₂-гистаминорецепторов (ранитидин 150 мг два раза в день или 300 мг один раз в день) или ингибиторов протонного насоса (омепразол 20 мг один раз в день).
2. Сократить дозу препарата, вызывающего эту побочную реакцию, если симптомы не купируются при помощи блокаторов H₂-гистаминорецепторов или ингибиторов протонного насоса.
3. При сильных болях в животе приостановите на короткое время применение подозреваемого препарата (сроком на один - семь дней). Отмените применение подозреваемого препарата, если это возможно сделать без ущерба лекарственной схеме.

Комментарии

- Гастрит является распространенным побочным эффектом лечения МЛУ-ТБ, особенно у больных, проходивших многочисленные курсы лечения в прошлом.
 - Симптомы, ассоциированные с гастритом, включают вздутие живота, тошноту, изжогу или неприятные ощущения в эпигастральной области и кислый привкус во рту. Часто симптомы ухудшаются утром или до еды.
 - Тяжелый гастрит или язва желудка, которые проявляются болью, возникающей после приема пищи, появлением крови в рвотных массах или стуле, встречаются относительно редко.
- Боль в животе может также быть ассоциирована с таким тяжелыми побочными эффектами, как панкреатит, лактоцидоз и гепатит.
- Гастрит распространен настолько, что некоторые врачи

предпочитают начинать профилактическое лечение блокаторами H₂-гистаминорецепторов или ингибиторами протонного насоса в начале лечения МЛУ-ТБ.

- Избегайте использования антацидов, поскольку они снижают всасываемость фторхинолонов. Если использование антацидов необходимо, больной должен их принимать за два часа до или три часа после приема препаратов для лечения МЛУ-ТБ, чтобы антациды не помешали всасыванию фторхинолонов.
- Рассмотрите другие возможные причины развития гастрита и боли в животе.
 - Остановите лечение любыми нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ибупрофеном), которые возможно принимает больной.
 - Проведите диагностику на предмет наличия инфекций *Helicobacter pylori* и в случае необходимости проведите лечение.
- При использовании клофазимина регистрируют тяжелые расстройства желудка и острый живот. Несмотря на то, что сообщения об этих побочных реакциях поступают редко, в случае их возникновения использование клофазимина следует приостановить.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов боль в животе является распространенным побочным эффектом терапии и часто связана с АРТ. Тем не менее, боль в животе также может быть симптомом таких тяжелых нежелательных эффектов, как панкреатит, гепатит или лактоцидоз (особенно часто эти состояния развиваются на фоне длительного приема d4T).

9.6 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: PAS, Pto/Ето, фторхинолоны, Amx/Clv.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: все ингибиторы протеазы, диданозин (ddI; лекарственная форма с буфером).

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. В случае сильной диареи необходимо оценить опасные признаки, включающие обезвоживание, нарушение электролитного баланса (особенно, гипокалиемию). Повышенная температура или кровь в стуле указывают на то, что диарея может быть вторичной по отношению к состоянию, не являющемуся побочным эффектом противотуберкулезных препаратов.
2. Рассмотрите другие причины диареи:
 - Инфекция *Clostridium difficile* может развиваться на фоне приема антибиотиков широкого спектра, таких как фторхинолоны. Инфекция может прогрессировать в колит, который может быть опасным для жизни. Повышенная температура, геморрагический понос, сильная боль в животе и повышенный уровень лейкоцитов являются опасными признаками возможного псевдомембранозного колита.
 - Другие эндемические бактериальные и паразитарные инфекции, передающиеся через воду.
 - Непереносимость лактозы наблюдается часто, особенно у больных, которые в больничных условиях сталкиваются с новыми продуктами питания, которые не входят в их обычный рацион.
3. Рекомендуйте больному прием жидкостей.
4. Лечите несложненную диарею (без крови в стуле и без высокой температуры) лоперамидом 4 мг перорально, за которым следует прием 2 мг после каждого жидкого стула, максимум – 10 мг в течение 24 часов.

Комментарии

- Жидкий стул часто случается на начальной фазе лечения МЛУ-ТБ. В этот период больному, возможно, потребуется

- перетерпеть легкие симптомы.
- Лоперамид можно использовать у детей старше 2 лет.

9.7 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: гепатит

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Z, H, R, Pto/Ето, ПАСК.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: NVP, EFV, все ингибиторы протеазы (RTV > других), все НИОТ.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Если ферменты более чем в пять раз превышают верхнюю границу нормы, прекратите лечение всеми противотуберкулезными препаратами и любыми другими препаратами, имеющими гепатотоксическое действие.
2. Оцените и рассмотрите другие возможные причины гепатита.
 - Проведите серологическое исследование на вирусы гепатита А, В, С и цитомегаловирус.
 - Выясните отношение больного к алкоголю, в случае алкоголизма примите необходимые меры.
3. Повторно начните лечение противотуберкулезными препаратами после возвращения уровня ферментов к исходному. Противотуберкулезные препараты следует вводить последовательно, добавляя новый препарат каждые три-четыре дня. Препарат с наименьшей гепатотоксичностью следует вводить первым, проверяя биохимические показатели функции печени после каждого нового воздействия.
4. Подумайте о необходимости полного прекращения применения препарата, который является наиболее вероятной причиной возникновения такого состояния, если он не является критически важным для лекарственной схемы. Часто это относится к пиразинамиду, если, исходя из истории болезни, он имеет меньшую вероятность быть эффективным препаратом.

Комментарии

- Небольшое повышение уровня ферментов, особенно на исходном этапе, может быть больше связано с ТБ, чем с побочным эффектом лечения.
- Гепатит характеризуется тошнотой, рвотой, желтухой, желтизной склер, мочой цвета чая, светлым стулом и сни-

женным аппетитом на фоне повышенных биохимических показателей функции печени.

- В целом, лекарственный гепатит разрешается после прекращения применения подозреваемого препарата.
- Наличие гепатита в анамнезе следует тщательно анализировать для выявления наиболее вероятных препаратов, вызывающих его развитие. При построении схемы лечения следует избегать использования этих препаратов.
- У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией ко-тримоксазол может вызывать гепатотоксичность.
- Гепатотоксичность NVP обычно возникает вскоре после начала приема и сопровождается гриппоподобными симптомами с сыпью или без сыпи. Она также может появляться позднее как изолированный гепатит без общих симптомов, свидетельствующих о генерализации процесса. У больных, испытывающих гепатотоксическое действие NVP, не следует проводить пробное возобновление применения препарата.

9.8 Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: редкие сообщения в отношении Lzd, H.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: d4T, ddI.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените тяжесть панкреатита. Проверьте биохимические показатели функции печени, уровень амилазы и липазы, проведите клинический анализ крови.
2. Отмените на все время лечения препарат, вызвавший такое состояние.
3. В качестве возможных причин панкреатита рассмотрите наличие желчных камней или избыточное употребление алкоголя.

Комментарии

- Лекарственный панкреатит – это тяжелый побочный эффект терапии, который может угрожать жизни больного. Полное описание лечения выходит за границы этого руководства.
- Панкреатит чаще ассоциируется с АРТ, чем с лечением МЛУ-ТБ.
- Распространенные клинические проявления включают боль в эпигастральной области, тошноту, рвоту и высокую температуру.
- У больных с панкреатитом в анамнезе не используйте какие-либо АРВ препараты, потенциально провоцирующие панкреатит (d4T или ddI).

9.9 Костно-мышечная система: артралгия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Z, фторхинолоны, Eto/Pto, Bdq.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: АВС.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. При наличии острого отека, покраснения и теплоты сустава подумайте о проведении аспирации с целью диагностики (например, подагры, инфекции и аутоиммунного заболевания).
2. Начните лечение нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами: индомитацин 50 мг два раза в день или ибупрофен от 400 до 800 мг три раза в день.
3. Сократите дозу подозреваемого препарата (чаще всего это пиразинамид), если это можно сделать без ущерба лекарственной схеме.
4. Прекратите применение подозреваемого препарата, если это можно сделать без ущерба лекарственной схеме.

Комментарии

- Артралгия, артрит и миалгия - это преходящие симптомы, которые чаще всего наблюдают на первых месяцах лечения МЛУ-ТБ.
- Со временем симптомы обычно ослабевают без каких-либо вмешательств.
- Уровень мочевой кислоты может быть повышен у больных, получающих пиразинамид. Существует мало данных в поддержку использования аллопуринола при артралгии, однако его нужно применять при наличии подагры.

9.10 Костно-мышечная система: тендинит и разрыв сухожилия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: редкие сообщения в отношении Lzd, H.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: d4T, ddI.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. В случае возникновения значительного воспаления сухожилия или влагиалища сухожилия:
 - Подумайте об остановке лечения фторхинолоном.
 - Начните лечение нестероидным противовоспалительным препаратом (ибупрофен 400 мг четыре раза в день).
 - Обеспечьте покой суставу.
2. Если при отсутствии в схеме фторхинолона существует вероятность безуспешного лечения больного:
 - По возможности сократите дозу.
 - Обеспечивайте строгий покой сустава.
 - Расскажите больному о возможном риске разрыва сухожилия, обсудите риски и пользу от продолжения лечения фторхинолоном.

Комментарии

- Боль в суставе и отек обычно возникают у людей, принимающих фторхинолоны.
- После остановки приема фторхинолонов обычно происходит облегчение симптомов.
- Разрыв сухожилия при использовании фторхинолона более вероятен у больных, занимающихся новыми видами физической активности, и чаще – у пожилых людей и диабетиков. Разрыв сухожилия случается относительно редко.

9.11 Почечные побочные реакции: нарушение электролитного баланса

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cm, Km, Am, S

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: TDF (редко)

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Частый мониторинг уровня сывороточного калия, магния и кальция у больных с рвотой/диареей, а также у больных, получающих инъекционные препараты.
 - Гипокалиемия определяется как уровень сывороточного калия $< 3,5$ мЭкв/л.
 - Тяжелая гипокалиемия – при $< 2,0$ мЭкв/л, или симптоматическая гипокалиемия.
 - Гипомагниемия определяется как уровень сывороточного магния $< 1,5$ мЭкв/л.
2. В случаях тяжелой гипокалиемии требуется госпитализация больного.
3. Проверьте наличие признаков обезвоживания у больных с рвотой и диареей. Начните проведение пероральной или внутривенной регидратационной терапии до нормализации объема жидкости у больного.
4. Восполняйте потери калия и магния в организме больного; для справки смотрите таблицы.
 - Гипокалиемия может с трудом поддаваться лечению, если сопутствующая гипомагниемия также не корректируется.
 - При отсутствии возможности проверить уровень сывороточного магния проводите эмпирическую заместительную терапию во всех случаях гипокалиемии с использованием глюконата магния 1000 мг два раза в день.
5. У больных со значительным нарушением электролитного баланса проверяйте электрокардиограмму. У больных с признаками удлинения QT интервала следует прекратить применение лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал.
6. Нарушения электролитного баланса оказываются обратимыми после прекращения применения инъекционных препаратов. Даже после приостановки применения инъекционного препарата для исчезновения синдрома могут

потребоваться недели или месяцы, поэтому электролит-возмещающую терапию следует продолжать в течение нескольких месяцев после завершения инъекционной фазы лечения МЛУ-ТБ.

Комментарии

- Гипокалиемия и гипомагниемия часто проходят бессимптомно.
 - При умеренных проявлениях больные могут испытывать слабость, миалгию, спазмы, парестезию, слабость в нижних конечностях, изменения настроения или поведения, сонливость и спутанность сознания.
 - Тяжелые расстройства могут приводить к тетании, параличу и угрожающей жизни аритмии сердца.
- Гипокалиемию и гипомагниемию часто наблюдают у больных, получающих лечение МЛУ-ТБ. Распространенными причинами для их возникновения являются:
 - рвота и диарея.
 - Ренальная тубулярная токсичность на фоне приема инъекционных препаратов (вероятно чаще наблюдается при применении капреомицина, чем аминогликозидов).
 - ◆ Инъекционные препараты могут вызывать синдром истощения электролитов, в том числе калия, магния, кальция и бикарбоната.
 - ◆ Этот синдром чаще встречается и тяжелее проявляется у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Может потребоваться госпитализация больного, активный мониторинг и коррекция уровня сывороточных электролитов.
- Лекарственные формы перорального хлорида калия различаются в зависимости от производителя и страны. В условиях с ограниченными ресурсами чаще встречаются варианты лекарственных форм с замедленным высвобождением. Содержание калия часто не соответствует размеру таблетки. Например, одна 200-мг таблетка замедленного высвобождения калия содержит 8 мЭкв калия.
 - Прием перорального калия и магния следует проводить за два часа до или четыре-шесть часов после приема фторхинолонов, поскольку они могут повлиять на всасывание фторхинолона.

- Пероральный калий может вызывать тошноту и рвоту. Пероральный магний может быть причиной диареи.
- Больным следует рекомендовать включение калия в пищевой рацион. Бананы, апельсины, томаты и грейпфрутовый сок являются хорошими дополнительными источниками калия для организма.
- Прием амилорида, 5-10 мг перорально в сутки, или спиронолактона, 25 мг перорально в сутки, может привести к снижению потери калия и магния на фоне лечения инъекционным препаратом и быть полезным в тяжелых случаях, которые не поддаются заместительной терапии.

Терапия, возмещающая уровень калия

Уровень калия	Дозировка	Частота проведения мониторинга
4,0 или выше	Нет	Ежемесячно
3,6–4,0	Нет	Ежемесячно
3,3–3,5	40 мЭкв перорально в день	Ежемесячно
2,9–3,2	60-80 мЭкв перорально в день	Еженедельно
2,7–2,8	60 мЭкв перорально три раза в день	Один-два дня
2,4 –2,6	80 мЭкв PO каждые восемь часов	Ежедневно
< 2,4	10 мЭкв /ч ВВ и 80 мЭкв перорально каждые шесть-восемь часов	Через час после внутривенного вливания, каждые шесть часов при замене внутривенного вливания.

Примечание: Обычная форма приготовления инфузионного раствора калия предполагает разведение 40 мЭкв в 200 мл изотонического раствора. Не превышайте скорость введения лекарственного средства 20 мЭкв/ч (100 мл/ч).

Терапия, возмещающая уровень магния

Уровень магния	Общая суточная доза	Частота проведения мониторинга
2,0 или выше	Нет	Ежемесячно
1,5–1,9	1000 мг–1200 мг	Ежемесячно
1,0–1,4	2000 мг	Один-семь дней
< 1,0	3000 мг–6000 мг	Ежедневно

Примечание: Обычно дозу свыше 2000 мг больные получают ВВ или ВМ. Обычная форма приготовления сульфата магния предполагает разведение 2 г в 100 мл или 4 г в 250 мл 5% декстрозы или изотонического раствора. Не превышайте скорость введения лекарственного средства 150 мг/мин (2 г в 100 мл, получаемых больным за один-два часа, 4 г в 250 мл, получаемых больным за два-четыре часа)

Терапия, возмещающая уровень кальция

Уровень кальция (Общее значение неионизированного кальция, скорректированное для низкого альбумина)	Дозировка	Частота проведения мониторинга
> 8,5 мг/дл (> 4,2 мЭкв/л)	Нет	
7,5–8,4	500 мг три раза в день	Ежемесячно
7,0–7,4	1000 мг три раза в день	От одной до двух недель
< 7,0	Рассмотреть возможность проведения ВВ вливаний и постепенного снижения дозировки до 1000 мг три раза в день.	От одного до четырех дней

Примечание: Нормальный уровень кальция составляет 8,5 – 10,3 мг/дл (2,12 – 2,57 ммоль/л). Для корректировки в случае с низким альбумином в неионизированных значениях кальция используйте эту формулу: концентрация кальция в крови с поправкой на альбумин = $0,8 \times (4,0 - \text{измеренный альбумин}) + \text{зарегистрированный уровень кальция}$. Если проверяется ионизированный кальций, не следует делать поправку на низкий альбумин; нормальное значение составляет 4,5 – 5,6 мг/дл (1,11 – 1,30 ммоль/л).

Единицы измерения, часто используемые для дозирования дополнительных средств, содержащих электролиты

- Милиграмм (мг): относится к массе дозы.
 - Часто используется со словом «элементарный». Например, «98 мг элементарного магния» это количество магния в 1 г $MgSO_4$.
- Миллимоль (ммоль): Относится к числу атомов в дозе.
 - В химии число атомов обычно важнее, чем их масса.
 - $мг = ммоль \times атомную\ массу$.
 - ✦ Калий = 39,1 мг/ммоль.
 - ✦ Кальций = 40,1 мг/ммоль.
 - ✦ Магний = 24,3 мг/ммоль.
- Миллиэквивалент (мЭкв): Относится к химической сочетаемости, которая связана с валентностью элемента.
 - $мЭкв = ммоль \times валентность$.
 - ✦ Валентность калия - 1; валентность кальция и магния - 2.
- Например, 1 ммоль магния = 2 мЭкв = 24,3 мг элементарного магния.

9.12 Почечные побочные реакции: нефротоксичность (острая почечная недостаточность)

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: S, Km, Am, Cm

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: TDF (редко)

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проводите частый мониторинг сывороточного креатинина и электролитов у больных, получающих лечение инъекционными препаратами. Больные с заболеванием почек, диабетом или ВИЧ в анамнезе имеют высокий риск развития нефротоксичности на фоне лечения инъекционными препаратами, и им может потребоваться более пристальный мониторинг. См. Раздел 8.3.
 - Любое повышение уровня сывороточного креатинина выше границ нормы следует рассматривать как острую почечную недостаточность.
 - Повышение уровня креатинина в два раза по отношению к исходному, даже если значение остается в границах нормы, должно вызывать беспокойство в связи с развитием острой почечной недостаточностью и требовать пристального мониторинга.
2. В случае необходимости повторно проверьте уровень электролитов.
 - Нефротоксические реакции на фоне лечения инъекционными препаратами могут быть ассоциированы с потерями электролитов, вызванными инъекционными препаратами. Так, например, одновременно можно наблюдать повышенный креатинин и тяжелую гипокалиемию/ гипомagneмию.
 - Этиология этого феномена неясна, он может чаще возникать у людей с сочетанной ВИЧ-инфекцией.
3. Прекратите применение подозреваемого препарата (обычно это инъекционный препарат). В случае тяжелой острой почечной недостаточности прекратите лечение всеми препаратами.
 - Нефротоксичность, вызванная инъекционным препаратом, часто оказывается обратимой после прекращения применения инъекционного препарата. Однако в случае

- несвоевременного выявления возможны необратимые поражения.
- Если острая почечная недостаточность тяжелая или, если ее разрешение происходит медленно, необходимо скорректировать дозу других препаратов, которые выводятся через почки.
4. Рассмотрите другие варианты этиологии, содействующие этому состоянию больного (преренальная, ренальная и постренальная).
 5. Внимательно отслеживайте уровень сывороточного креатинина и электролитов до тех пор, пока уровень креатинина не вернется к исходному или не стабилизируется.
 6. Рассмотрите возможность повторного введения инъекционного препарата в схему лечения при интермиттирующем режиме дозирования (два или три раза в неделю), если препарат оказывается важным для лекарственной схемы.
 - Рассмотрите возможность применения капреомицина, если ранее инъекционным препаратом в схеме был аминогликозид.
 - Подумайте о строгом дозировании инъекционного препарата, основанном на весе больного, если больной весит менее 50 кг.
 - Отмените инъекционный препарат на все время лечения в случае возвращения нефротоксичности, несмотря на интермиттирующий режим лечения.

Комментарии

- Инъекционные препараты (аминогликозиды и капреомицин) являются наиболее распространенной причиной острой почечной недостаточности у больных МЛУ-ТБ.
 - Капреомицин может быть менее нефротоксичным, чем аминогликозиды.
- Нефротоксичность на фоне лечения инъекционными препаратами на ранних стадиях часто проходит бессимптомно, и диагностировать ее можно только при проведении регулярного лабораторного мониторинга. Терминальная стадия может проявляться как олигурия/анурия или как симптомы объемной перегрузки, в том числе периферический отек и одышка. Изменения психического состояния вследствие уремии или нарушения электролитного баланса – это поздние симптомы.

- Другие частые причины острой почечной недостаточности:
 - Преренальная этиология включает гиповолемию вследствие обезвоживания из-за рвоты или диареи, как побочных эффектов лечения ТБ. Гипотензивный шок у больных в критическом состоянии также может вызывать преренальную недостаточность.
 - Этиологии, свойственные почкам, включают острый тубулярный некроз в результате применения аминогликозидов и капреомицина или острый интерстициальный нефрит, вызванный другими антибиотиками, такими как бета-лактамы и сульфамидные препараты.
- TDF может вызывать поражения почек с характерными чертами синдрома Фанкони: гипофосфатемия, гипоурикемия, протеинурия, нормогликемическая глюкозурия и, в некоторых случаях, острая почечная недостаточность.
 - Даже без сопутствующего применения тенофовира ВИЧ-инфицированные больные имеют повышенный риск ренальной токсичности на фоне лечения аминогликозидами и капреомицином. Рекомендуется проводить частый мониторинг уровня креатинина и электролитов.
 - Избегайте применения TDF у больных, получающих аминогликозиды или капреомицин. Если TDF абсолютно необходим, проводите частый мониторинг сывороточного креатинина и электролитов (в начале лечения - еженедельно).

9.13 Неврологические побочные эффекты: ототоксичность (потеря слуха или вестибулопатия)

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: S, Km, Am, Cm, Clr

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: TDF (редко)

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проводите ежемесячную оценку потери слуха и равновесия. Если есть возможность провести аудиометрию, она может быть полезной в случае небольшой потери слуха у больного.
2. Если больной испытывает клинически значимую ототоксичность, сократите частоту применения инъекционного препарата до двух-трех раз в неделю. Рассмотрите возможность перевода больного на капреомицин.
3. Прекратите применение инъекционного препарата, если симптомы ухудшаются вопреки корректировке дозы, и добавьте дополнительный противотуберкулезный препарат для усиления лекарственной схемы.
 - Даже при отсутствии в распоряжении дополнительных препаратов необходимо рассмотреть вариант отмены инъекционного препарата на основании желания больного сохранить слух.
 - Ототоксичность – это один из немногих неблагоприятных эффектов терапии, который может иметь перманентный характер и требовать прекращения применения этого класса препаратов.

Комментарии

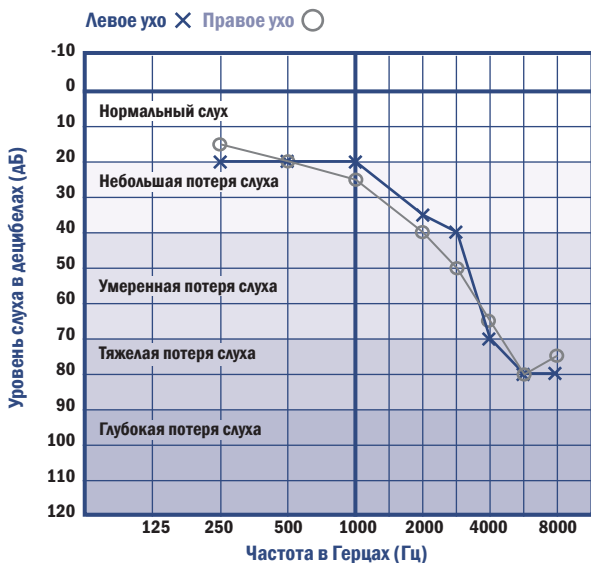
- Ототоксичность относится к повреждению слухового аппарата внутреннего уха, включая, улитку уха, преддверие костного лабиринта, костные полукружные каналы костного лабиринта и VIII пары черепно-мозгового нерва.
- Симптомы включают потерю слуха и звон в ушах, а также вестибулярные симптомы, такие как нарушение равновесия и проблемы со зрением.
- Ототоксичность часто наблюдают у больных, получающих большие совокупные дозы инъекционных препаратов. Ка-

преомидин может быть менее токсичным, чем аминогликозиды.

- Некоторая степень потери слуха происходит у большинства больных, получающих лечение инъекционным препаратом, но потеря слуха на высоких частотах не может значительно повлиять на качество жизни больного.
- У больных, ранее лечившихся аминогликозидами, может уже наблюдаться некоторая потеря слуха. Эти больные подвержены самому высокому риску развития дальнейшей ототоксичности. Здесь аудиометрия может помочь скорректировать терапию для предотвращения большего повреждения слуха.
- Одновременное применение фуросемида, особенно на фоне почечной недостаточности, может ухудшить ототоксический эффект инъекционных препаратов.
- Потеря слуха и вестибулярная дисфункция, как правило, необратимы после прекращения терапии.
- Небольшую потерю равновесия также может вызывать прием циклосерина, фторхинолонов, этионамида/протионамида, изониазида или линезолида. Прекращение приема всех противотуберкулезных препаратов на несколько дней может помочь в выявлении причины потери равновесия.
- Некоторые больные могут предпочесть значительную потерю слуха для получения более высокого шанса на выздоровление. Этот вопрос должен быть обсужден между пациентом и врачом, имеющим необходимую подготовку для лечения МЛУ-ТБ. Продолжение применения инъекционного препарата в таких ситуациях практически всегда приводит к перманентной потере слуха, а иногда и полной глухоте.
- На сегодняшний день существует мало данных о замене препаратов на новые лекарственные средства, такие как бекваксин, при появлении признаков слуховой или вестибулярной токсичности. Но эта стратегия может доказать свою состоятельность.
- В преодолении слуховой токсичности польза от слуховых аппаратов оказывается минимальной или средней, но у некоторых больных они могут быть полезными.

Пример аудиограммы, демонстрирующей потерю слуха на высоких частотах вследствие приема аминогликозидов.

Аудиограмме



Источник: Auditory Neuroscience: Making sense of Sound. По состоянию на июнь 2013. http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical_audiograms

Примечания по аудиограмме

- На этой аудиограмме представлена потеря слуха на высоких частотах, что часто является признаком слуховой токсичности вследствие применения инъекционных препаратов.
- Большой, результаты которого мы видим на аудиограмме, еще может слышать разговорную речь. Частоты около 2000 Гц являются самыми важными для понимания разговорной речи; в этом частотном диапазоне у больного произошла лишь умеренная потеря слуха.
- Часто больные не замечают потери слуха свыше 4000 Гц.
- Приведенная выше аудиограмма, которая демонстрирует потерю слуха, является хорошим примером ситуации, когда показана приостановка применения (или замена) противотуберкулезного препарата; это может предотвратить дальнейшую потерю слуха.

9.14 Неврологические побочные эффекты: периферическая нейропатия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cs, Lzd, H, S, Km, Cm, N, фторхинолоны, Pto/Eto, E.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: d4T, ddI.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените другие потенциальные причины нейропатии (сахарный диабет, ВИЧ, употребление алкоголя, гипотиреоз, другие лекарственные препараты и авитаминоз). Устраните авитаминоз или недостаточность питания.
2. Увеличьте прием пиридоксина до максимальной суточной дозы в 200 мг в день.
3. Подумайте о сокращении дозы препаратов, которые вероятнее всего вызывают этот нежелательный эффект терапии, по возможности без ущерба лекарственной схеме. Также полезным может оказаться перевод больного с аминогликозида на капреомицин.
4. Нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен могут помочь в облегчении симптомов.
5. Также весьма успешно применяются и трициклические антидепрессанты. Начинайте лечение amitриптилином, 25 мг перед сном. Если симптомы с трудом поддаются купированию, доза может быть увеличена до максимальной суточной – 150 мг. Не применяйте трициклические антидепрессанты вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.
6. Габапентин также может быть эффективным для облегчения боли и других симптомов периферической нейропатии.

Комментарии

- Периферическая нейропатия является распространенным побочным эффектом лечения МЛУ-ТБ, вызываемым токсическим действием лекарственных препаратов на нервы периферической нервной системы.
- Диагноз обычно устанавливается клинически. Золотым стандартом являются исследования проводимости нервов.
- Симптомы сначала проявляются в нижних конечностях.

Часто больные испытывают такие сенсорные нарушения, как онемение, покалывание, жжение, боль и потеря температурного ощущения. Более тяжелые проявления включают снижение глубокого сухожильного рефлекса, слабость и неустойчивость походки.

- Больные, принимающие изониазид, циклосерин или линезолид, должны профилактически получать пиридоксин.
- Развитие периферической нейропатии более вероятно у больных с сочетанными заболеваниями (например, диабетом, ВИЧ, алкогольной зависимостью), но эти состояния не являются противопоказаниями для применения противотуберкулезных препаратов второго ряда.
- Нейропатия может быть необратимой, но после приостановления применения препарата, вызывающего нейропатию, многие больные испытывают улучшение состояния.
- Нейропатия, ассоциированная с линезолидом, обычно развивается после продолжительного применения препарата и часто бывает постоянной. По этой причине, в случае развития нейропатии применение этого препарата должно быть приостановлено.
- Избегайте применения d4T или ddI в комбинации с циклосерином или линезолидом у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией из-за повышенного риска периферической нейропатии.

9.15 Неврологические побочные эффекты: депрессия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cs, фторхинолоны, H, Eto/Pto.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените степень депрессии. Расспросите больного о суицидальных мыслях.
 - При наличии суицидальной направленности мышления у больного применение циклосерина должно быть немедленно приостановлено. Больной должен быть госпитализирован и помещен в отделение, где 24 часа в сутки будет обеспечен контроль его безопасности до тех пор, пока не пройдет риск суицида. Необходимо обратиться за консультацией к психиатру для получения помощи в ведении больного.
2. Оцените другие возможные причины депрессии больного, включающие гипотиреоз и злоупотребление психоактивными веществами. При необходимости направьте больного на лечение.
3. Оцените и исследуйте психосоциальные факторы.
4. Начните индивидуальную психотерапию (или групповое консультирование, если результаты мазка и посева больного отрицательные).
5. При депрессии - от умеренной до тяжелой, или когда симптомы плохо поддаются психотерапии, начните лечение антидепрессантами - амитриптилином, флуоксетином или подобным препаратом. Не следует применять вместе трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина у больных, получающих линезолид.
6. Сократите дозу предполагаемого препарата, на фоне которого развивается этот побочный эффект, если это можно сделать без ущерба схеме.
 - Для ослабления симптомов депрессии доза циклосерина обычно снижается до 500 мг в сутки.
7. В редких случаях вследствие крайне стойких симптомов

может потребоваться отмена препарата, вызывающего этот побочный эффект.

Комментарии

- Депрессия – это состояние настроения, которое вызывает постоянное чувство уныния. Другие симптомы включают потерю интереса к деятельности, которая ранее приносила удовольствие, отсутствие энергии, психомоторную заторможенность, нарушение аппетита и сна, чувство вины, беспомощности или безнадежности, неспособность сконцентрироваться и суицидальные мысли.
- Депрессия часто возникает у больных МЛУ-ТБ вследствие лежащих в основе психосоциальных факторов, хронического заболевания, стигмы и приема противотуберкулезных препаратов.
- В качестве факторов, содействующих развитию депрессии, не следует недооценивать социально-экономические условия и хроническое течение заболевания. Состояние депрессии может меняться на протяжении терапии, и улучшаться по мере успешного лечения заболевания.
- Наличие депрессии в анамнезе не является противопоказанием к применению перечисленных препаратов, но может повысить вероятность развития депрессии во время лечения. Если на момент начала лечения у больного отмечают значительную депрессию, по возможности избегайте применения лекарственной схемы с циклосеринном.
- EFV ассоциирован с депрессией. При развитии тяжелой депрессии рассмотрите возможность его замены на другой препарат.

9.16 Неврологические побочные эффекты: головная боль

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cs, Bdq.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: AZT, EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного.

1. Исключите более серьезные причины головной боли, в том числе бактериальный менингит, криптококковый менингит и другие инфекции центральной нервной системы
 - Больным с сочетанной ВИЧ-инфекцией необходимо провести компьютерную томографию головного мозга и анализ спинномозговой жидкости.
2. Начните лечение анальгетиками, такими как ибупрофен или парацетамол. Рекомендуйте больному хорошую гидратацию.
3. Подумайте о применении низкодозных трициклических антидепрессантов в случае стойкой головной боли.

Комментарии

- Больные часто испытывают головные боли в виде мигрени или кластерной головной боли в течение первых месяцев лечения МЛУ-ТБ.
- Для минимизации головных болей в начале терапии часто начинают применять циклосерин в более низких дозах - от 250 до 500 мг и с постепенным увеличением дозы за одну-две недели для достижения целевого уровня.
- Головные боли вследствие приема циклосерина, AZT и EFV обычно бывают самокупирующимися.
- Все больные, принимающие циклосерин, должны получать пиридоксин (витамин B6) в помощь профилактики нейротоксичности. Рекомендуемая доза составляет 50 мг на каждые 250 мг назначенного циклосерина.

9.17 Неврологические побочные эффекты: психоз

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cs, H, фторхинолоны, Eto/Pto.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените потенциальные причины психоза, включая противотуберкулезные препараты, психосоциальные факторы, депрессию, гипотиреоз, другие лекарственные средства, а также употребление запрещенных наркотиков и алкоголя.
2. У больных с впервые выявленным психозом проверьте уровень сывороточного креатинина для исключения снижения функции почек, как основание для высоких уровней циклосерина в крови, приводящих к психозу.
3. Остановите применение циклосерина до тех пор, пока не будут купированы психотические симптомы.
4. При наличии симптомов психоза от умеренных до тяжелых начинайте антипсихотическое лечение галоперидолом от 0,5 до 5,0 мг два раза в день или рисперидоном от 0,5 до 5,0 мг два раза в день. Если существует риск для самого больного или окружающих его людей, госпитализируйте больного в отделение, где имеется опыт психиатрической работы.
5. Увеличьте прием пиридоксина до максимальной суточной дозы (200 мг в день).
6. После того, как произойдет разрешение психоза, повторно начните лечение больного циклосерином с более низкой дозой, если это можно сделать без ущерба лекарственной схеме.
 - Наиболее распространенным подходом является возобновление лечения циклосерином при суточной дозе в 500 мг.
 - Если продолжать лечение циклосерином при более низкой дозе, больному может потребоваться продолжение антипсихотической терапии в течение всего времени лечения циклосерином.
7. В ситуации с периодически повторяющимися стойкими симптомами может потребоваться прекращение лечения циклосерином, если это возможно сделать без ущерба лекарственной схеме.

8. После разрешения всех симптомов и окончания лечения больного циклосерином можно постепенно завершить проведение антипсихотической терапии.

Комментарии

- Психоз относится к группе симптомов, которые отражают дезинтеграцию личности или потерю контакта с реальностью. Визуальные или слуховые галлюцинации, паранойя, кататония, бредовые идеи и неестественное поведение являются отличительными чертами синдрома.
- Психоз особенно часто ассоциируется с циклосерином, но другие противотуберкулезные препараты также могут повлечь за собой этот побочный эффект.
- Наличие психического заболевания в анамнезе не является противопоказанием к применению циклосерина, но он может повысить вероятность возникновения психотических симптомов.
- Некоторым больным может потребоваться продолжение антипсихотического лечения на всем протяжении терапии МЛУ-ТБ. Попытки постепенного уменьшения дозы антипсихотических средств должен предпринимать психиатр, обученный работе с побочными эффектами противотуберкулезных препаратов второго ряда.
- Психотические симптомы обычно обратимы после завершения лечения МЛУ-ТБ или прекращения применения препарата, который способствует их развитию.
- Все больные, получающие циклосерин, должны принимать пиридоксин (витамин В6) для предотвращения нейротоксичности. Рекомендованная доза составляет 50 мг на каждые 250 мг назначенного циклосерина.
- EFV имеет высокий показатель нежелательных побочных реакций со стороны ЦНС (головокружение, сниженная концентрация внимания, деперсонализация, необычные сновидения, бессонница и спутанность сознания) в первые две-три недели применения, но обычно они разрешаются без посторонней помощи. Явный психоз редко встречается на фоне приема одного EFV. В настоящее время имеются ограниченные данные по применению EFV вместе с циклосерином; одновременное применение является приемлемой практикой, если осуществляется частый мониторинг токсического воздействия на ЦНС.

9.18 Неврологические побочные эффекты: судороги

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Cs, H, фторхинолоны.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Оцените возможные причины судорог, включая противотуберкулезные препараты, инфекцию, гипогликемию, нарушения электролитного баланса, гипоксию, отмену алкоголя, другие препараты, уремию и печеночную недостаточность.
 - Проверьте сывороточные электролиты, включая калий, натрий, бикарбонат, кальций, магний и хлорид.
 - Проверьте сывороточный креатинин у больных с впервые выявленными судорогами для исключения снижения функции почек, как причины высокого уровня циклосерина в крови, приводящего к судорогам.
2. Остановите применение циклосерина, фторхинолонов и изониазида до тех пор, пока не произойдет разрешения судорог.
3. Начните проведение противосудорожной терапии (чаще всего применяют карбамазепин, фенитоин или вальпроевую кислоту).
 - Фенитоин: ВВ нагрузка 10 - 20 мг/кг (1000 мг у обычного взрослого), не быстрее, чем 50 мг/мин. Пероральная нагрузка: сначала 400 мг, затем - 300 мг через 2 часа и 4 часа. Поддерживающая доза: 5 мг/кг или 100 мг перорально три раза в день.
 - Карбамазепин: 200 - 400 мг перорально два или четыре раза в день.
 - Вальпроевая кислота: начинать с 15 мг/кг перорально в день или в двух дробных приемах суточной дозы, максимум - 60 мг/кг в день.
 - Все перечисленные выше лекарственные средства значительно взаимодействуют с АРВ и многими другими препаратами.
4. Увеличьте прием пиридоксина до максимальной суточной дозы (200 мг в день).
5. После разрешения судорог начинайте повторное применение лекарственных препаратов один за другим. Не следует возобновлять лечение циклосерином за исключением

случаев, когда он абсолютно необходим для лекарственной схемы. При возобновлении применения циклосерина начинайте лечение с дозы на одну весовую категорию ниже.

Комментарии

- Судороги - это аномальная, пароксизмальная, электрическая активность мозга. Они могут проявляться в виде тонико-клонических судорог, конвульсий или измененного психического статуса. Проявления включают состояния, предшествующие эпилептическому припадку, потерю сознания, недержание мочи и кала, послесудорожное состояние спутанности и сонливость.
- Применение противосудорожных препаратов обычно продолжается до завершения лечения МЛУ-ТБ или отмены препарата, вызывающего этот побочный эффект.
- Больные с судорогами в анамнезе могут иметь повышенный риск развития судорог во время лечения МЛУ-ТБ. Применение циклосерина у таких больных следует по возможности избегать, если это не сказывается отрицательно на лекарственной схеме.

9.19 Неврологические побочные эффекты: неврит зрительного нерва

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: E, Eto/Pto, Lzd, Cfz, рифабутин, H, S.

Возможные APB препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: ddI.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Ежемесячно проводите скрининг признаков неврита зрительного нерва у пациентов.
2. Незамедлительно остановите применение этамбутола у больных с невритом зрительного нерва. Не возобновляйте лечения этим препаратом.
3. Направьте больного к офтальмологу для дальнейшего обследования и лечения.

Комментарии

- Неврит зрительного нерва – это воспаление зрительного нерва, которое приводит к потере зрения.
- Чаще всего причиной его развития является этамбутол. Симптомы неврита зрительного нерва, развивающегося на фоне лечения этамбутолом, также включают центральную скотому и потерю восприятия красного и зеленого цвета.
- Ситуация обычно улучшается после прекращения применения препарата, вызывающего воспаление, если это можно сделать на достаточно ранней стадии.
- Больные с диабетом имеют повышенный риск неврита зрительного нерва. В качестве профилактической меры ведение таких больных следует проводить при строгом контроле уровня глюкозы в крови.
- Больные с прогрессирующим заболеванием почек также подвержены высокому риску неврита зрительного нерва.

9.20 Неврологические побочные эффекты: дисгевзия (привкус металла)

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Eto/Pto, Clr, фторхинолоны.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Посоветуйте больному перетерпеть этот побочный эффект.
2. Карамельные конфеты, леденцы и жевательная резинка могут помочь перебить привкус металла.

Комментарии

- Дисгевзия – это изменение в восприятии вкуса.
- Больные, принимающие определенные противотуберкулезные препараты, такие как этионамид/протионамид, часто сообщают о появлении привкуса металла.
- Обычный вкус возвращается после остановки лечения.

9.21 Эндокринная система: гипотиреоз

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Eto/Pto, ПАСК.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: d4T.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Уровень ТТГ следует проверять каждые шесть месяцев после начала лечения МЛУ-ТБ с применением этионамида/протионамида или ПАСКа.
2. Большинству взрослых больных с гипотиреозом необходимо ежедневно принимать левотироксин 100 -150 мкг.
 - Молодые взрослые могут начинать лечение с ежедневного приема по 75 -100 мкг.
 - Больные более старшего возраста должны начинать лечение с ежедневного приема 50 мкг.
 - Больные с выраженным заболеванием сердечно-сосудистой системы должны начинать ежедневное лечение с 25 мкг.
3. Каждые один-два месяца проводите мониторинг ТТГ и повышайте дозу на 25 - 50 мкг до нормализации уровня ТТГ. У больных пожилого возраста и с сердечно-сосудистыми заболеваниями коррективную дозу следует проводить медленнее.
4. Гипотиреоз обратим после прекращения лечения этионамидом/протионамидом или ПАСКом. Возмещение гормона щитовидной железы можно остановить через несколько месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ.

Комментарии

- Этионамид (или протионамид) или ПАСК оказывают прямое токсическое действие на щитовидную железу, которое влияет на синтез гормона щитовидной железы. Точная частота возникновения гипотиреоза неизвестна, но, вероятно, он более распространен, чем традиционно принято считать.
- Симптомы могут развиваться у больных через несколько недель после воздействия препаратов, которые их вызывают.
- Симптомы гипотиреоза включают слабость, сонливость, холодovou непереносимость, сухость кожи, жесткость волос и запоры, а также депрессию и неспособность скон-

центрировать внимание. Во время обследования больного может быть выявлено увеличение щитовидной железы и задержка глубокого сухожильного рефлекса.

- В случае первичного гипотиреоза диагноз подтверждается уровнем ТТГ в сыворотке выше 10,0 мЕд/л, что указывает на подавление выработки гормона щитовидной железы. Для постановки диагноза или мониторинга лечения другие исследования щитовидной железы (например, свободный Т₄, Т₃) не требуются.
- У детей выведение тироксина происходит быстрее, чем у взрослых, поэтому суточные заместительные дозы могут быть выше.
 - Дети (4-15 лет): 4 мкг/кг/день (максимальная доза составляет 200 мкг).
 - Младенцы (1-3 лет): 10-15 мкг/кг/день (максимальная доза составляет 200 мкг).
- Имеются некоторые данные о том, что у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией субклинический гипотиреоз может быть ассоциирован с некоторыми АРВ препаратами и особенно со ставудином (d4T).

9.22 Эндокринная система: гинекомастия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Eto/Pto.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного

- Посоветуйте больному перетерпеть этот побочный эффект терапии.

Комментарии

- Причиной гинекомастии или аномального увеличения молочных желез у мужчин является прием этионамида и проционамида. Также имеются сообщения о развитии гинекомастии на фоне приема EFV и о случаях галактореи.
- Разрешение гинекомастии происходит после остановки лечения.

9.23 Эндокринная система: алопеция

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: H, Eto/Pto.

Предлагаемая стратегия ведения больного

- Посоветуйте больному перетерпеть этот побочный эффект терапии.

Комментарии

- Облысение или значительное истощение волос может возникать как результат противотуберкулезной терапии.
- Облысение – это временное явление, которое проходит после окончания лечения. О значительных внешних изменениях сообщений не поступало.

9.24 Эндокринная система: дисгликемия и гипергликемия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Gfx, Eto/Pto.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: ИП.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Остановите лечение гатифлоксацином, замените его другим фторхинолоном, таким как моксифлоксацин.
6. По мере необходимости проводите лечение диабета. Во время лечения важно осуществлять надлежащий контроль уровня глюкозы.

Комментарии

- Гатифлоксацин – это фторхинолон, который вызывает дисгликемию - гипогликемию и гипергликемию. Он не рекомендуется для применения в обычном порядке при лечении МЛУ-ТБ до тех пор, пока в распоряжении не будет больше данных о его безопасности. Обычно производители выводят его с рынка вследствие появления более безопасных альтернативных препаратов, которые применяются для лечения заболеваний, для которых он был зарегистрирован. Однако в некоторых территориях гатифлоксацин все еще может быть в наличии.
- Этионамид/протионамид имеет тенденцию к усложнению контроля инсулина у диабетиков и может приводить к развитию гипогликемии и плохому регулированию уровня глюкозы в крови.
- ИП способствуют развитию устойчивости к инсулину и гипергликемии.

9.25 Эндокринная система: липодистрофия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: нет.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: НИОТ (особенно d4T и ddI), ИП.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. До начала терапии необходимо оценить распределение жировой ткани у больного путем измерения обхвата плеча, бедра, бедер, талии и шеи; и повторяйте измерения в течение АРТ.
2. Рассмотрите возможность перехода от ИП к ННИОТ для уменьшения дальнейшего перераспределения жировой ткани.

Комментарии

- Признаки липодистрофии включают накопление жира в районе шеи и плеч, на животе и груди, а также потерю жира на лице, руках, ногах и ягодицах.
- Комбинация НИОТ и ИП особенно сильно ассоциирована с липодистрофией. Продолжительность воздействия этих препаратов на организм пациента прямо пропорциональна шансу развития липодистрофии.

9.26 Эндокринная система: гиперлипидемия

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: нет.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: ИП, EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. До начала АРТ оцените исходный липидный спектр; во время терапии контролируйте эти уровни как минимум раз в год.
2. Стремитесь к изменению образа жизни пациента для контроля гиперлипидемии, в том числе контроля веса, занятий аэробными физическими упражнениями, прекращение курения и воздержание от алкоголя.
3. Начните лечение препаратами, понижающими уровень холестерина.
 - В качестве препаратов первого ряда для лечения гиперлипидемии обычно рассматривают статины.
 - Альтернативное лечение включает применение фибратов и ниацина.
4. Рассмотрите возможность изменения схемы АРТ, если на гиперлипидемию не влияет изменение образа жизни пациента и прием лекарственных препаратов, понижающих уровень холестерина.

Комментарии

- Гиперлипидемия – это повышение в крови уровня холестерина и триглицеридов.
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют более высокий совокупный риск развития сердечно-сосудистого заболевания вследствие хронического воспаления, гиперлипидемии и активизации иммунитета вслед за началом АРТ.

9.27 Кожный покров: Поверхностные микозы и кандидоз полости рта

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: фторхинолоны и другие антибиотики.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проводите местное лечение кандидоза или краткосрочный курс лечения противогрибковыми пероральными средствами.
2. Исключите другие заболевания (такие как ВИЧ) в случае отсутствия быстрой ответной реакции на лечение.

Комментарии

- При проведении противотуберкулезной терапии возможно развитие вагинального и пениального кандидоза, кандидоза полости рта или кожного кандидоза в складках кожи.

9.28 Метаболические побочные эффекты: лактоцидоз

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Lzd.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: d4T, ddI, AZT, 3TC.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проверить сывороточные электролиты и функцию почек, газы артериальной крови и уровни лактата у больных с возможным лактоцидозом.
2. В случае возникновения лактоцидоза остановите применение линезолида и НИОТ.
3. Проводите поддерживающее лечение.
4. После разрешения лактоцидоза замените препарат, вызвавший этот побочный эффект, на лекарственное средство, которое с меньшей вероятностью станет причиной лактоцидоза.

Комментарии

- Лактоцидоз развивается при накоплении молочной кислоты в тканях организма, понижая его уровень рН. Такие лекарственные препараты, как линезолид и НИОТ более старшего поколения, ассоциируются с развитием лактоцидоза. Считается, что эти препараты нарушают митохондриальный метаболизм, что приводит к повышению уровня молочной кислоты.
- Симптомы и признаки лактоцидоза включают тошноту, рвоту, учащённое дыхание, боль в животе, летаргию, состояние беспокойства и тревоги, анемию, гипотонию и тахикардию.
- Раннее выявление и лечение высокого уровня лактата в крови важны для предотвращения развития резко выраженного лактоцидоза и ассоциированных с ним осложнений, которые могут быть смертельными.
- Применение бикарбоната натрия для коррекции низкого уровня рН не продемонстрировало пользы для лечения лактоцидоза.

9.29 Сердечно-сосудистая система: удлинение интервала QT

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: фторхинолоны, Cfx, Vdq.

Возможные APB препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: ИП, EFV.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. С особым вниманием осуществляйте ведение пациентов, у которых длительность интервала QT, скорректированная по частоте сердечных сокращений, превышает 480 мс.
 - Повторите ЭКГ и подтвердите удлинение интервала.
 - Если длительность интервала QT, скорректированная по частоте сердечных сокращений, выше 500 мс, применение бедаквилина следует остановить. Рассмотрите необходимость прекращения применения других препаратов, которые удлиняют интервал QT.
 - Проверьте уровни калия, кальция и магния. Поддерживайте уровни электролитов в нормальном диапазоне.
 - Предлагается поддерживать уровни калия выше 4 мЭкв/л и уровни магния - выше 1,8 мг/дл.
 - Избегайте применения других препаратов, которые увеличивают интервал QT.
2. Контролируйте почечные и печеночные функции пациента и в случае их нарушений корректируйте дозу фторхинолонов.
3. Рассмотрите необходимость приостановки применения фторхинолона, если риск желудочковой тахикардии типа «пируэт» перевешивает пользу от препарата.

Комментарии

- Интервал QT измеряется с конца комплекса QRS до начала зубца T стандартной электрокардиограммы. Интервал QT корректируется для частоты сердечных сокращений, он обозначается как «QTк» и рассчитывается большинством электрокардиографов. Нормальный интервал QTк обычно < 440 мс.
- Значения QTк выше 440 мс считаются удлиненными. Пациенты с удлинённым интервалом QTк подвержены риску развития сердечных аритмий, подобно желудочковой та-

хикардии типа «пируэт», которые могут угрожать жизни больного. Пациенты с интервалом QTк свыше 500 мс подвержены наибольшему риску развития этих аритмий.

- Фторхинолоны являются причиной удлинения интервала QTк. Моксифлоксацин вызывает наибольшее удлинение интервала QTк, в то время как применение левофлоксацина и офлоксацина несет меньший риск удлинения интервала QTк.
- В настоящее время мониторинг электрокардиограмм до начала и во время лечения МЛУ-ТБ не требуется, поскольку считается, что терапевтическая польза от фторхинолонов перевешивает риски, ассоциированные с удлинением интервала QT.
- Мониторинг электрокардиограмм требуется для больных, получающих бедаквилин (см. главу 8).

9.30 Гематологические побочные эффекты: анемия или панцитопения

Возможные противотуберкулезные препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: Lzd.

Возможные АРВ препараты, вызывающие этот побочный эффект терапии: AZT.

Предлагаемая стратегия ведения больного

1. Проведите дополнительные лабораторные исследования для оценки потенциальных причин анемии.
 - Проверьте средний эритроцитарный объём, чтобы оценить, является ли анемия нормоцитарной, микроцитарной или макроцитарной.
 - Проведите анализ ретикулоцитов, чтобы выяснить, продуцирует ли костный мозг предшественников эритроцитов.
 - Проверьте уровни АДГ, билирубина и гаптоглобина для исключения гемолиза.
2. Остановите применение препаратов, которые вероятнее всего приводят к развитию анемии.
3. В случае тяжелой анемии рассмотрите необходимость проведения переливания крови.

Комментарии

- Анемия - это состояние, характеризующееся низким содержанием красных кровяных клеток в крови, которое характеризуют как уровень гематокрита (Hct) < 41% или гемоглобина (Hb) < 13,5 г/дл у мужчин, и Hct < 36 % или Hb < 12 г/дл у женщин.
- Симптомы анемии включают слабость, одышку при физическом напряжении и стенокардию. Результаты физического осмотра включают бледность, тахикардию и ортостатическую гипотензию.
- Дифференциальный диагноз анемии широк. Как правило, он подразделяется на нарушения, связанные с недостаточной выработкой эритроцитов, и повышенным разрушением эритроцитов. Синдромы недостаточной выработки далее делят на нормоцитарную, микроцитарную или макроцитарную анемию в зависимости от среднего эритроцитарного объёма.
 - Причины микроцитарной анемии включают железодефицитную анемию, дефекты синтеза (в том числе талас-

- семию) и сидеробластные дефекты (в том числе, токсичность свинца).
- Причины нормоцитарной анемии включают анемию при хронических заболеваниях и апластические анемии.
 - Причины макроцитарной анемии включают дефицит витамина В12 или фолиевой кислоты, гипотиреоз, алкоголизм, а также прием AZT и других препаратов, которые подавляют репликацию ДНК.
 - Наиболее распространенной причиной макроцитарной анемии у больных с ВИЧ-инфекцией является прием AZT. Ко-тримоксазол также периодически может вызывать развитие макроцитарной анемии. AZT также может вызывать появление нейтропении.
 - Существует несколько возможных причин для развития панцитопении (комбинация анемии, тромбоцитопении и нейтропении):
 - апластическая анемия.
 - дефицит фолиевой кислоты или кобаламина.
 - вирусные инфекции (гепатит).
 - инфильтрация костного мозга ТБ или грибковой инфекцией.
 - гемобластоз.
 - ВИЧ/СПИД.
 - Линезолид может вызывать апластическую анемию и тромбоцитопению.

9.31 Часто используемые вспомогательные препараты для лечения побочных эффектов терапии

Класс препарата	Лекарственное средство и дозировка	Комментарии
Желудочно-кишечные средства		
Противорвотные средства	<p>Метоклопрамид 10 мг перорально/ВМ/ВВ три или четыре раза в сутки по необходимости, обычно за 30 минут до приема еды или лекарств.</p> <p>Дименгидринат 50 -100 мг перорально/ВМ/ВВ каждые четыре-шесть часов.</p> <p>Прохлорперазин 5-10 мг перорально/ВМ /ректально три или четыре раза в сутки.</p> <p>Прометазин 12,5-25 мг перорально/ВМ /ректально каждые четыре-шесть часов.</p> <p>Ондансетрон 4 - 8 мг перорально за 30 минут до приема противорвотных препаратов, повторять прием каждые восемь часов.</p>	<p>Многие из этих препаратов имеют побочные эффекты, которые включают экстрапирамидные реакции, сонливость, седативный эффект и т.д.</p> <p>Прекратите применение в случае развития поздней дискинезии.</p>
Лекарственные средства для предупреждения рвоты	<p>Лоразепам 0,5-2 мг перорально за 30 - 60 минут до приема противорвотных препаратов.</p> <p>Диазепам 2-10 мг перорально за 30 - 60 минут до приема противорвотных препаратов.</p>	<p>Из-за более короткого периода полувыведения лоразепама его применение оказывается предпочтительным по сравнению с диазепамом.</p> <p>Предупреждение: возможно привыкание.</p>

Класс препарата

Лекарственное средство и дозировка

Комментарии

Антациды

СаНСО₃, MgSO₄, гидроксид алюминия; наиболее распространенной лекарственной формой является комбинация магния и гидроксида алюминия 1-30 мл перорально три раза в сутки по необходимости.

Эти препараты следует принимать за три часа до или через два часа после приема противоязвенных препаратов.

Антациды, содержащие магний, могут вызывать диарею, а антациды, содержащие алюминий, могут быть причиной запора.

H₂ блокаторы

Ранитидин 300 мг перорально на ночь.

Альтернативой являются циметидин, фамотидин и низатидин.

Ингибиторы протонного насоса

Омепразол 20 мг перорально на ночь

Альтернативой являются эзомепразол, лансопризол, пантопразол, рабепразол.

Противогрибковые средства

Флуконазол 200 мг однократная доза или 100 мг в сутки в течение 5-14 дней.
Клотримазол 1 таблетка (10 мг) 5 раз в сутки в течение 14 дней.

У ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ тоже может быть кандидоз полости рта.

Эти препараты значительно взаимодействуют с рифампицином, гипогликемическими средствами, фенитоином, теофиллином и другими лекарственными средствами.

Противодиарейные средства

Лоперамид изначально 4 мг, затем 2 мг перорально после каждого жидкого стула, максимум 16 мг/сутки.

У больных, получающих ПАСК, часто бывает диарея.

Не применяйте при диарее, ассоциированной с высокой температурой или кровью в стуле.

Класс препарата

Регидратация

Регидратационное лагетированное средство для перорального применения по необходимости.

Лекарственное средство и дозировка**Комментарии**

Предпочтительным может быть ВВ восполнение потери жидкости, если тошнота или рвота ассоциированы с обезвоживанием.

Психиатрические средства

Трициклические антидепрессанты

Амитриптилин: начинать с 25-100 мг перорально на ночь, постепенно увеличивая дозу до обычной эффективной - 50-300 мг/день.

Избегайте применения у больных с риском аритмии.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Флуоксетин: начинать с 20 мг перорально раз в сутки, обычная эффективная доза составляет 20-40 мг/день, максимальная доза 80 мг/день.
Сертралин: начинать с 25-50 мг перорально раз в сутки, обычная эффективная доза составляет 50-200 мг/день, максимальная доза 200 мг/день.

Другие альтернативы включают применение циталопрама, флувоксамина, пароксетина.

Бензодиазепины

Лоразепам 0,5-2 мг перорально каждые четыре-шесть часов по необходимости.

Многие бензодиазепины имеют длительный период полувыведения, и применять их следует с осторожностью.

Диазепам 2-10 мг перорально два-три раза в день по необходимости.

Клоназепам: начинать с 0,25-0,5 мг перорально три раза в день, максимально 20 мг/день (часто эффективными оказываются гораздо более низкие дозы, чем эта).

Предупреждение: возможно привыкание.

Антипсихотические средства	<p>Галоперидол: начинать с 0,5 до 5 мг перорально два или три раза в день. Обычная эффективная доза составляет 2-10 мг/день для лечения психоза на фоне приема циклосерина.</p> <p>Рisperидон: начинать с 0,5 до 5 мг перорально два или три раза в день. Обычная эффективная доза составляет 2-10 мг/день для лечения психоза на фоне приема циклосерина.</p>	<p>Рisperидон – это более дорогостоящий препарат, но он имеет меньше побочных эффектов.</p> <p>Для лечения экстрапирамидных побочных эффектов можно использовать бензтропин 1-4 мг перорально один/два раза в сутки или бипериден 2 мг один/два раза в сутки.</p>
Неврологические препараты		
Бензодиазепины	Диазепам: Активные судороги: 0,2-0,4 мг/кг до 5-30 мг ВВ.	Для сдерживания активных судорог можно при- менять диазепам.
Противосудорожные средства	<p>Фенитоин: нагрузка 10-20 мг/кг (1000 мг для обычного взрослого) ВВ, не быстрее, чем 50 мг/мин. Пероральная нагрузка: изначально 400 мг, затем 300 мг через два часа и четыре часа. Поддерживаю- щая доза 5 мг/кг или 100 мг перорально три раза в сутки.</p> <p>Карбамазепин: 200-400 мг перорально два или четыре раза в сутки.</p> <p>Вальпроевая кислота: начинать с 15 мг/кг перорально раз в день или делить на два суточные дозы, максимум 60 мг/кг.</p> <p>Фенобарбитал: нагрузка 15-20 мг/кг, до 300-800 мг ВВ при скорости введения 25-50 мг/мин. Поддерживающая доза 60 мг перорально два или три раза в сутки.</p>	

Клас препарата	Лекарственное средство и дозировка	Комментарии
Витамины	Пиридоксин: применять не менее 50 мг на каждые 250 мг циклосерина.	Пиридоксин важен для профилактики периферической нейротопии и других проявлений нейротоксичности у больных, получающих циклосерин.
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин: начинать лечение с 25-100 мг перорально на ночь, постепенно увеличивая дозу до обычной эффективной - 50-300 мг/день.	У больных, побочные эффекты терапии которых с трудом поддаются лечению, рассмотрите необходимость использования высоких доз - 300 мг в сутки.
Антигистаминные средства	Меклозин 25 мг перорально каждые шесть часов.	Для симптоматического лечения периферической нейротопии эффективным является низкодозный амитриптилин. Избегайте применения у больных с риском аритмии.
Опиоидные анальгетики	Кодеин может часто применяться в комбинации с ацетаминофеном для тяжелых стойких головных болей: 15-60 мг каждые четыре - шесть часов.	Препарат может быть эффективным у больных с вестибулярными симптомами. Анальгетики могут помочь в случае головной боли или периферической нейротопии. Альтернативы включают другие подобные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол или аспирин.
Drugs for cutaneous reactions	Гидрокортизон (от 1 % до 2 %): наносить на пораженные участки кожи 2-4 раза в сутки.	

Противовозудные лосьоны	Лосьоны каламин, каладрил: наносить на пораженные участки кожи 2–4 раза в сутки.
Антигистаминные средства	Дифенгидрамин 25-50 мг перорально каждые четыре - шесть часов. Хлорфенирамин 4 мг перорально каждые четыре - шесть часов. Дименгидрилат 50-100 мг перорально /ВМ/ВВ каждые четыре-шесть часов.
Кортикостероиды	Смотрите раздел по препаратам для лечения системных реакций гиперчувствительности.
Средства для лечения артралгии, неподагрического артрита	
Анальгетики	Ибупрофен 200-800 мг перорально три или четыре раза в сутки по необходимости. Ацетаминофен 325-650 мг перорально каждые четыре - шесть часов по необходимости.
Препараты для лечения гипотиреоза	
Замещающий гормон щитовидной железы	Левотироксин: начинать лечение с 50-100 мкг в сутки (у больных пожилого возраста или у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями начинать лечение с 25-50 мкг) и увеличивать дозу на 12,5-25 мкг каждые три-восемь недель. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мкг/день.

Класс препарата	Лекарственное средство и дозировка	Комментарии
Средства для поддержания уровня жидкости и электролитов	Фуросемид 20-80 мг ВВ/ВМ/перорально каждые 6-24 часов.	Дополнительная ототоксичность при применении вместе с аминогликозидом.
Петлевые диуретики	Фуросемид 20-80 мг ВВ/ВМ/перорально каждые 6-24 часов.	Дополнительная ототоксичность при применении вместе с аминогликозидом.
Калийсберегающие диуретики	Амилорид 5 мг перорально раз в день, максимальная доза - 20 мг/день.	Используется в случае бесконтрольной потери калия.
Терапия, возмещающая электролиты	Существуют разные лекарственные формы для возмещения уровня калия, магния и кальция.	
Средства для лечения бронхоспазма	Ингаляционные бета-агонисты	В случаях острого приступа бронхоспазма используйте 400-500 мкг (четыре-пять впрыскиваний).
Небулайзеры с бета-агонистами	Раствор альбутерола для небулайзеров 2,5 мг (0,5 мл 0,5 процентного раствора) каждые шесть часов.	
Ингаляционные кортикостероиды	Беклометазон, будесонид или флутиказон ингаляционный препарат ГФА, дозировка зависит от торговой марки.	
Пероральные кортикостероиды	Преднизон 1-2 мг/кг в день; постепенно снижать дозу, как предписано.	Инъекционные стероиды можно применять в тяжелых случаях бронхоспазма, редко требуется эпинефрин (для получения информации о дозировке смотрите раздел Таблицы, посвященный гиперчувствительности).

Препараты для лечения системных реакций гиперчувствительности

Антигистаминные средства	Дифенгидрамин 25-50 мг перорально /ВМ/ВВ каждые четыре-шесть часов.
Пероральные кортикостероиды	Преднизолон 1-2 мг/кг в день, затем постепенно снижать дозу, как предписано.
Инъекционные кортикостероиды	Дексаметазон: дозы варьируются, 4 мг каждые 6-12 часов. Другими альтернативами являются преднизолон, метилпреднизолон и другие.
Другие препараты	Эпинефрин 0,1-0,5 мг подкожно (раствор 1:1000). Можно повторить через 20 минут.

ССЫЛКИ

- Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, Cox HS, Ladomirska J, Saranchuk P, et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS One* 2012; 7(7): e40781.
- Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(5): 596-603.
- Satti H, Mafukidze A, Jooste PL, McLaughlin MM, Farmer PE, Seung KJ. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(4): 468-72.
- Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One* 2013; 8(5): e63057.
- Shin S, Furin J, Alcántara F, Hyson A, Joseph K, Sánchez E, Rich M, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 2004; 125(3): 974-80.
- Shin SS, Hyson AM, Castañeda C, Sánchez E, Alcántara F, Mitnick CD, et al. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(4): 347-53.
- Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(12): 1314-20.
- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. «Врачи без границ» и «Партнеры во имя здоровья»; 2013.

10 Лечение осложнений МЛУ-ТБ

10.1 Дыхательная недостаточность

Дифференциальная диагностика внезапной одышки в процессе лечения МЛУ-ТБ

Диагноз	Признаки	Лечение
Бронхоспазм	Свистящее дыхание и повышенная фаза выдоха при врачебном осмотре; рентгенограмма без изменений.	Умеренное свистящее дыхание - Бета-агонист ингалятор. Тяжелое свистящее дыхание – ингаляции Бета-агониста, пероральные или ВВ кортикостероиды. .
Пневмоторакс	На рентгенограмме новый пневмоторакс.	Рассмотрите необходимость введение плевральной дренажной трубки.
Пневмоцистная пневмония	Новые инфильтраты у ВИЧ-инфицированного пациента, не получающего профилактического лечения котримоксазолом, число клеток CD4 обычно менее 200.	Котримоксазол: 15 мг компонента триметоприма на кг веса ежедневно в течение 21 дня. Обычная доза для перорального приема у взрослых весом менее 65 кг составляет две таблетки двойной дозировки три раза в день. Тяжелобольным пациентам может потребоваться прием преднизона..
Системные инфекции и осложнения	Системные симптомы у ВИЧ-инфицированного пациента, такие как изменение психического состояния.	Контроль электролитов сыворотки, креатинина и мочи. Рассмотреть необходимость проведения анализа спинномозговой жидкости.

Примечания

- Бронхоспазм – состояние, распространенное у больных туберкулезом, которое может усилиться у некоторых пациентов после первых месяцев лечения.
 - ТБ разрушает нормальную структуру легких и может вызывать хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).
 - Некоторые больные могут испытывать тяжелые, опасные для жизни обострения, неразличимые с симптомами тяжелой астмы или ХОБЛ.

- Поддерживающая терапия с применением таких средств, как бронхолитики и кортикостероиды, должна использоваться, но она может иметь ограниченный эффект из-за необратимости нарушения проходимости дыхательных путей.
- Бактериальная пневмония в процессе лечения МЛУ-ТБ встречается редко из-за широкого спектра действия левофлоксацина/моксифлоксацина, которые обычно входят в схемы лечения МЛУ-ТБ.
- Пневмоторакс - это типичное явление у больных ТБ.
 - У больных МЛУ-ТБ с хроническими рубцовыми процессами в легких часто встречается частичный пневмоторакс.
 - Консервативная терапия (дополнительный кислород и тщательный мониторинг состояния) часто является лучшим выбором из-за риска вторичного инфицирования при введении дренажной плевральной трубки.
 - Показания к введению дренажной плевральной трубки:
 - ♦ напряженный пневмоторакс.
 - ♦ обширный пневмоторакс со значительной дыхательной недостаточностью.
 - ♦ значительный пневмоторакс, который не расправляется после нескольких дней консервативной терапии.

10.2 Кровохарканье

Мокрота с примесью крови

- Как правило, это не опасно и требуется лишь успокоить больного.
- Может продолжаться в течение месяцев после начала лечения МЛУ-ТБ, особенно у хронических больных со значительным поражением легких.

Сильное кровохарканье (более 200 куб см или небольшой стакан).

- Причиной является эрозия стенок сосудов на участке деструктивного патологического процесса.
- Являясь симптомом прогрессирующего заболевания, массивное кровохарканье наиболее часто происходит перед началом или на раннем этапе лечения.
- Эффективная терапия МЛУ-ТБ – это наиболее важное лечение сильного кровохаркания.
- Больные с массивным кровохарканьем умирают в основном от асфиксии, а не от потери крови.

Сильное кровохарканье следует рассматривать как неотложное состояние, требующее госпитализации больного.

- Если основные показатели состояния организма стабильны, требуется:
 - строгий постельный режим;
 - увлажненный кислород у кровати.
 - контроль уровня гемоглобина и, при необходимости, переливание крови.
 - рассмотреть необходимость применения средства от кашля, содержащего кодеин.
 - по возможности определить, с какой стороны поступает кровь (часто на сторону кровотечения указывает наличие тяжелого процесса в легких на рентгенограмме грудной клетки или булькающий звук при аускультации). Разместите больного таким образом, чтобы предполагаемое легкое с кровотечением находилось в зависимом положении. Например, если кровоточит предположительно левое легкое, пациент должен быть расположен на боку левым легким вниз.
- Если основные показатели состояния организма не ста-

бильны, начинайте реанимацию:

- кислород через носовую полую иглу или дыхательную маску.
 - установка двух больших внутривенных катетера.
 - вливание лактата Рингера или физиологического раствора струйно.
 - срочное переливание крови.
 - рассмотрение вопроса о хирургической резекции или процедурах бронхоскопии в случае возможности их проведения.
- Подробное обсуждение хирургических методов и приемов бронхоскопии для остановки кровотечения, а также способов искусственной вентиляции легких выходит за рамки данного руководства.

10.3 Крoваяя рвота или мелена

Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта опасно для любого больного, в том числе и госпитализированного.

- Наиболее вероятной причиной кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является стрессовая язва.
- Все стационарные больные с факторами риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (низкий индекс массы тела, низкий белок, прогрессирующее легочное заболевание) в качестве первичной профилактики должны ежедневно получать 20 мг омепразола.

Рвота с кровью

- Содержимое рвоты цвета «кофейной гущи» обычно указывает на сравнительно медленное кровотечение стрессовой язвы желудка.
- В результате частичного разрушения эритроцитов под действием желудочного сока кровь становится темной; рвота темно-красной кровью является симптомом сильного кровотечения.

Мелена

- Мелена – это черные дегтеобразные фекалии, указывающие на кровотечение в верхних отделах ЖКТ (желудка или двенадцатиперстной кишки).
- Черный цвет обусловлен окислением железа во время прохождения крови через подвздошную и толстую кишку.
- Красная кровь из прямой кишки – это признак кровотечения в нижних отделах ЖКТ.

Любой симптом рвоты с кровью или дегтеобразного стула указывает на необходимость оказания срочной медицинской помощи, т.к. небольшое кровотечение часто переходит в сильное.

- Если основные показатели состояния организма стабильны:
 - никакого приема пищи или жидкости.
 - начать лечение омепразолом, если он не был назначен ранее.
 - контролируйте уровень гемоглобина и, по необходимости

- сти, проведите переливание.
- проведите назогастральную аспирацию, чтобы определить объем крови в желудке.
- Если основные показатели состояния организма не стабильны, начинайте реанимацию:
 - кислород через носовые канюли.
 - установка двух больших внутривенных катетеров.
 - вливание лактата Рингера или физиологического раствора струйно.
 - мочевого катетер для контроля оттока мочи.
 - срочное переливание крови.

10.4 Плевральный выпот и эмпиема

Плевральные выпоты часто встречаются при МЛУ-ТБ

- Плевральные не гнойные выпоты обычно не требуют дренажа при условии, что пациент клинически стабилен. Обычно это хроническое явление, которое развивается в течение ряда повторных эпизодов лечения.
- Небольшие осумкованные выпоты с трудом дренируются при помощи плевральной дренажной трубки. Даже если выпот обильный и свободно перемещающийся, имеющаяся там легочная ткань может оказаться не способной к наполнению воздухом.

Эмпиема

- Причиной эмпиемы является большое количество бактерий в плевральной полости.
- Обычно эмпиемы ассоциированы с такими симптомами, как повышенная температура, кашель с мокротой или боли в грудной стенке.
- Диагностический торакоцентез является простой процедурой, которая позволяет быстро определить, является ли плевральный выпот эмпиемой (желтая/зеленая густая жидкость, рН < 7,2 и т.д.).
- Эмпиемы необходимо дренировать, но следует выявить первопричину скопления гноя.

Новая эмпиема, возникшая в процессе лечения МЛУ-ТБ, может быть признаком безуспешного лечения.

- Обычно причиной эмпиемы, возникшей в процессе лечения МЛУ-ТБ, является образование нового бронхоплеврального свища, позволяющей флоре из полости рта проникать в плевральную полость.
- Бронхоплевральный свищ может быть диагностирован, если больного попросить покашлять после введения плевральной дренажной трубки. Большая утечка воздуха является симптомом бронхоплеврального свища.
- Больной МЛУ-ТБ с новой эмпиемой должен быть тщательно обследован на предмет возможного безуспешного лечения, в том числе с проведением посева и ТЛЧ. При ненадлежащей схеме лечения введение плевральной дренажной трубки приведет к образованию хронического бронхоплеврального свища с выходом на внешнюю поверхность грудной клетки, если схема лечения не будет изменена.

11 Соблюдение требований лечения

11.1 Мониторинг соблюдения требований лечения

Спросите больного	Совет
«Удручают ли вас побочные эффекты лечения?»	«Мы можем справиться с побочными эффектами вашего лечения, если вы будете сообщать о них медработникам или группе поддержки из вашего сообщества. Многие побочные эффекты со временем ослабевают или проходят».
«Ваше самочувствие улучшилось?»	«Несмотря на улучшение самочувствия, вы еще не излечились от МЛУ-ТБ. Продолжайте принимать лекарства в течение всего курса терапии».
«Вам удобно принимать лекарства каждый день?»	«Мы можем организовать процесс терапии таким образом, чтобы вам было удобнее проходить лечение. Мы можем возмещать ваши расходы на транспорт».
«Планируете ли вы поездки в ближайшее время?»	«Мы можем организовать лечение таким образом, что вы не будете пропускать ни одного приема лекарств».
«Планируете ли вы вернуться на работу?»	«Мы можем организовать ваше лечение таким образом, чтобы это было удобно для вашей работы. Если позволите, мы также могли бы поговорить и с вашим работодателем».
«Какие отношения установились у вас с медработниками клиники/медработниками из вашего сообщества?»	«Если кто-то из медработников клиники или сообщества проявил неуважительное отношение к вам, мы приносим свои извинения. Пожалуйста, подскажите, что еще мы могли бы сделать для более качественного лечения».

Примечания

- Важно быть осведомленными о возможных проблемах, связанных с соблюдением требований лечения, до их возникновения и пропуска приема доз лекарственных препаратов или посещений врача. При каждом проведении клинической оценки больного задавайте вопросы открытого типа.

11.2 Обычные проблемы, связанные с соблюдением требований лечения, и пути их решения

Проблемы	Возможные пути решения
Больной не хочет принимать лекарства из-за побочных эффектов терапии.	Это наиболее распространенная причина отрывов от лечения. Незамедлительно купируйте побочные эффекты.
Больной не хочет принимать лекарства потому, что чувствует себя лучше.	Объясните больному: «Даже если вы чувствуете себя лучше, это не означает, что вы излечились. У вас в легких остается МЛУ-ТБ, и ваше состояние опять может ухудшиться, если остановить лечение».
Пациент испытывает экономические трудности, которые отрицательно влияют на соблюдение требований лечения.	Оцените основные потребности в жилье, питании, одежде и изучите возможность удовлетворения этих потребностей.
Больной страдает от алкогольной или наркотической зависимости.	Обсудите возможное злоупотребление алкоголем или наркотиков с семьей и пациентом. Направьте пациента в программу помощи.
У больного плохие отношения с медработником, курирующим его лечение.	Обсудите эти вопросы с группой поддержки из сообщества и медработником, курирующим лечение. Если эти проблемы не поддаются разрешению, замените медработника.
Пациент испытывает изоляцию в обществе, стигму или дискриминацию.	Проводите разъяснительную работу с членами семьи и в сообществе. При согласии пациента привлекайте к решению проблемы представителей общественности.

Примечания

- Проблемы с приверженностью лечению следует решать благожелательно, дружелюбно и без осуждения.
- Осуществление мер, направленных на соблюдение требований лечения, следует начинать, когда больной пропускает прием лекарственной дозы или запланированный прием у врача.
 - Обсудите с группой поддержки из сообщества причину, по которой больной пропустил прием лекарств.
 - Посещение дома пациента: Существуют ли какие-либо проблемы дома или в семье, которые мешают лечению?
 - Беседа с больным: Существуют ли какие-либо медицинские или социальные проблемы, которые мешают лечению?

11.3 Возобновление лечения после перерыва

Просмотрите историю болезни и проведите полную клиническую оценку.

- Когда больной перестал получать лечение?
- Как долго больной находился на лечении до приостановки терапии?
- Какие побочные эффекты терапии испытывал больной, когда получал лечение?
- Имел ли больной положительный результат мазка или посева на момент приостановки лечения?

Почему больной перестал лечиться?

- Организуйте встречу с группой поддержки из сообщества и обсудите способы улучшения приверженности лечению у больного.
- Возобновление лечения без рассмотрения проблемы, которая привела к тому, что больной приостановил терапию, приведет к тому же результату.

Возобновление лечения после перерыва

	Результат последнего культурального исследования до перерыва в лечении	Действие
Продолжительность лечения, полученного до перерыва в терапии	Результат последнего культурального исследования до перерыва в лечении -ИЛИ- Результат мазка и посева по возвращении на лечение	
Менее трех месяцев	Нет данных	Возобновите лечение по исходной схеме; больному потребуются полный курс лечения. Направьте мокроту на культуральное исследование и ТЛЧ, на основании полученных результатов скорректируйте схему.
Более трех месяцев	Положительный	Возобновите лечение по исходной схеме; больному потребуются полный курс лечения. Направьте мокроту на культуральное исследование и ТЛЧ, на основании полученных результатов скорректируйте схему. Если до перерыва в лечении возникли подозрения о безуспешном лечении, рассмотрите необходимость выбора новой схемы вместо того, чтобы возобновлять лечение по первоначально используемой лекарственной схеме.

Продолжительность лечения, перерыва в лечении полученного -ИИИ-
 до перерыва в терапии

Результат последнего культурального исследования до перерыва в лечении -ИИИ-
 Результат мазка и посева по возвращении на лечение

Действие

Отрицательный

Возобновите лечение по схеме, которая применялась до перерыва в лечении. Если большой период поддерживающую фазу лечения, и у него не наблюдалось каких-либо признаков ухудшения состояния во время перерыва, можно возобновить поддерживающую фазу терапии.

При наличии у больного положительных мазков или посевов в течение следующих нескольких месяцев, рассматривайте больного как бактериологически положительного и возобновите полный курс лечения МЛУ-ТБ (с инъекционной фазы).

Направьте мокроту на культуральное исследование и ТЧЧ; общая продолжительность лечения будет зависеть от того, будет ли посев мокроты положительным. Все больные этой категории должны пройти в общей сложности не менее 24 месяцев терапии.

Примечание

- Если перерыв в лечении составляет более шести месяцев, пациент клинически стабилен и имеет отрицательные результаты бактериологических исследований, то до возобновления терапии возможно целесообразно было бы задаться вопросом о том, страдает ли больной активным ТБ.

12 Ведение пациентов, лечение МЛУ-ТБ у которых оказалось безуспешным

12.1 Оценка состояния больных с риском без успешного лечения

- Пациенты, которые не демонстрируют признаков улучшения состояния после четырех месяцев терапии, имеют высокий риск безуспешного лечения.
- Проанализируйте данные бактериологических исследований.
 - Положительные мазки и посевы являются самыми убедительными доказательствами того, что больной не реагирует должным образом на проводимую терапию.
 - Единственный положительный посев при наличии хорошего клинического ответа может быть следствием лабораторной ошибки или контаминации. Последующие посевы, имеющие отрицательный результат или с уменьшающимся количеством колоний, могут быть доказательством того, что, очевидно, положительный результат не является отражением безуспешного лечения.
 - Положительные мазки при отрицательных посевах могут быть следствием наличия мертвых палочек, а потому они не указывают на безуспешное лечение.
 - Повторные отрицательные результаты мазка и посева у больного с ухудшением клинической и рентгенографической картины могут говорить о том, что больной страдает заболеванием, отличным от МЛУ-ТБ.
- Внимательно оцените приверженность лечению у больного.
 - Спокойно расспросите больного о возможных проблемах с соблюдением требований лечения.
 - Если больной получает лечение с привлечением сил сообщества, расспросите того, кто помогает больному в лечении. Рассмотрите необходимость замены помощника в лечении, если по какой-то причине контролируемая терапия проводится неверно.
 - В случае сомнительного соблюдения требований лечения подумайте об изменении способа получения больным те-

- рапии под непосредственным наблюдением. Если больной проходит лечение в условиях медицинского учреждения, подумайте о выборе другой клиники. Рассмотрите возможность госпитализации больного.
- Оцените клиническое состояние больного.
 - Рассмотрите вероятность наличия у больного заболеваний, которые уменьшают всасывание лекарственных средств (например, хронической диареи) или могут приводить к подавлению иммунитета (например, ВИЧ/СПИД).
 - Рассмотрите вероятность наличия у больного заболеваний, которые проявляются подобно состоянию при безуспешном лечении (хроническая инфекция нетуберкулезными микобактериями).
 - Рассмотрите схему лечения в контексте истории болезни, данных о контактах, всех результатах ТЛЧ. Необходимо провести ТЛЧ к препаратам второго ряда, если это исследование еще не проводилось.
 - Изменения в лечении можно проводить уже на четвертом-шестом месяцах при отсутствии негативации и при ухудшении клинической картины.
 - Подумайте о применении новых противотуберкулезных препаратов в исключительных ситуациях из гуманных соображений.
 - Не добавляйте один или два препарата к безуспешно работающей схеме. Когда вследствие безуспешно проведенной терапии начинается лечение по новой схеме, окончательный исход следует фиксировать с новым регистрационным номером в регистрационном журнале лечения МЛУ-ТБ.
 - Подумайте о необходимости проведения хирургического лечения.

12.2 Выявление безуспешного лечения МЛУ-ТБ в случаях, когда все варианты лечения были исчерпаны

Критерии безуспешного лечения МЛУ-ТБ

- Для того чтобы определить эффективность изменений в плане или схеме лечения требуется от шести до восьми месяцев. Если состояние больного продолжает ухудшаться, несмотря на меры, описанные в предыдущем разделе, следует принять во внимание безуспешность лечения.
- Не существует четких параметров или абсолютных временных рамок для определения того, что лекарственная схема оказывается неэффективной. Однако в какой-то момент лечения становится очевидным, что состояние больного не улучшится:
 - устойчиво положительные мазки или посевы, несмотря на 8-10 месяцев терапии.
 - прогрессирующий диссеминированный и двусторонний процесс в легких по результатам рентгенологического обследования, который не оставляет вариантов для хирургического лечения.
 - высокая степень устойчивости (часто ШЛУ-ТБ) без возможности добавить два дополнительных препарата к схеме.
 - общее ухудшение клинической картины, которое часто включает потерю веса и дыхательную недостаточность.
- Для того чтобы установить безуспешность схемы лечения необязательно иметь в наличии все эти признаки. Однако при их присутствии излечение становится крайне маловероятным.

Подход к приостановке лечения МЛУ-ТБ

- Подход к приостановлению лечения должен начинаться с обсуждений этого вопроса в кругу медработников, включающем всех врачей, медицинских сестер и людей, оказывающих помощь в проведении терапии под непосредственным наблюдением.
- После принятия решения о приостановке лечения необходимо разработать план подготовки пациента и членов его семьи к этому шагу. Такой процесс обычно требует целого ряда посещений и занимает несколько недель. Посещения

больного на дому предоставляют отличную возможность для беседы с членами семьи и самим больным в привычной для него обстановке.

- Принимая решение о приостановке лечения МЛУ-ТБ, необходимо рассмотреть опасность побочных эффектов, пользу от продолженного лечения больного и риск дальнейшего нарастания устойчивости.
- Не следует приостанавливать лечение прежде, чем больной поймет и примет причины, стоящие за этим решением.

12.3 Паллиативная помощь больным, для которых все возможности лечения были исчерпаны.

Определение паллиативной помощи

- Паллиативная помощь – это подход, улучшающий качество жизни пациентов и их семей, сталкивающихся с проблемами, которые связаны с заболеванием, угрожающим жизни. Он осуществляется путем проведения профилактической работы и облегчения страдания больного благодаря раннему выявлению, безошибочной оценке и облегчению боли и других проблем – физических, психосоциальных и духовных.
- Эффективная поддержка в конце жизни больного требует мультидисциплинарного подхода с вовлечением семьи и использованием ресурсов, имеющихся в сообществе. Даже при наличии ограниченных возможностей такая поддержка может успешно предоставляться в медучреждениях третичного уровня, в местных центрах здоровья и даже в домашних условиях.

Меры поддержки в конце жизни больного

- **Устранение боли и облегчение симптомов.** Парацетамол или кодеин с парацетамолом дают облегчение умеренной боли. По возможности следует применять более сильные болеутоляющие средства, в том числе морфин, когда нужно поддерживать комфортное состояние больного. ВОЗ разработала рекомендации по применению болеутоляющих средств, шкалу боли и трехступенчатую «лестницу» облегчения боли.
- **Облегчение дыхательной недостаточности.** Кислород можно использовать для облегчения одышки. Морфин также дает значительное облегчение дыхательной недостаточности, поэтому по возможности его следует предлагать больному.
- **Поддержка питанием.** Частое питание малыми порциями обычно бывает лучшим вариантом для больных в конце жизни. Необходимо принимать во внимание, что объем потребляемой пищи будет сокращаться по мере ухудшения состояния неизлечимо больного. Лечение подлежат тошнота и рвота, которые мешают оказанию поддержки питанием.

- **Продолжение лечения вспомогательными лекарственными средствами.** Лечение всеми необходимыми вспомогательными лекарственными средствами следует продолжать по мере надобности. Кодеин контролирует кашель и боль. Можно добавить и другие лекарственные средства, подавляющие кашель. Симптомы бронхоспазма можно контролировать при помощи аэрозольного дозируемого ингалятора со спейсером или маской. В случае депрессии или тревожного состояния больным следует оказывать соответствующую помощь. Необходимость в применении противорвотных средств может сохраняться. Если у больного высокая температура, доставляющая ему дискомфорт, проведите необходимое лечение.
- **Регулярные посещения медработника.** При прекращении терапии не следует приостанавливать регулярные посещения больного лечащим врачом и группой поддержки. Это особенно важно, когда паллиативный уход оказывают в домашних условиях.
- **Госпитализация, хосписный уход или сестринский уход в домашних условиях.** Семье бывает сложно справиться с уходом за умирающим больным. Тем, кто хочет оставить больного дома, следует предложить уход, подобный хосписному. Больным, для которых невозможно организовать надлежащий уход на дому, необходимо обеспечить уход в условиях стационара.
- **Превентивные меры.** Уход за полостью рта, профилактика пролежней, санитарные процедуры, а также профилактика миогенной контрактуры показаны всем больным. Очень важно регулярно поворачивать больного, прикованного к постели. Советуйте больным совершать движения, находясь в постели, если они в состоянии это сделать. Соблюдайте чистоту и сухость кровати больного.
- **Меры инфекционного контроля.** Больной, прекративший прием противотуберкулезных препаратов вследствие безуспешного лечения, часто остается контагиозным в течение длительного времени. Необходимо продолжать соблюдение мер инфекционного контроля, включая использование средств защиты среды обитания и персональные респираторы N95 для людей, ухаживающих за больным.

Ссылки

- Harding R, Foley KM, Connor SR, Jaramillo E. Palliative and end-of-life care in the global response to multidrug resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(8): 643-46.
- Palliative care: symptom management and end-of-life care (WHO/CDS/IMAI/2004.4). Geneva: World Health Organization; 2004.
- Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control (WHO/HTM/TB/2010.16). Geneva: World Health Organization; 2010.

13 Лечение МЛУ-ТБ с привлечением сил сообществ

13.1 Модели оказания медицинской помощи

Лечение с привлечением сил сообществ — больные получают лечение под непосредственным наблюдением в домашних условиях

Отрицательные аспекты	Положительные аспекты
<p>Группа людей, оказывающих помощь в прохождении лечения больным ЛУ-ТБ, должна быть обучена, их работу необходимо контролировать и обеспечивать компенсацией.</p> <p>В зависимости от местных правил в сообществе проведение инъекций в домашних условиях может быть непростой задачей.</p> <p>Сложным может быть обеспечение инфекционного контроля для больных с безуспешным лечением.</p>	<p>Лечение в домашних условиях обычно оказывается более удобным для больных, чем ежедневные посещения клиники или нахождение в стационаре.</p> <p>Это приводит к устранению скученности в отделениях МЛУ-ТБ и позволяет программе быстро наращивать свои масштабы.</p> <p>Группа медработников лучше понимает социально-экономические условия проживания больных МЛУ-ТБ.</p>

Лечение в условиях стационара

Отрицательные аспекты	Положительные аспекты
<p>Многие больницы не имеют надлежащих мер инфекционного контроля.</p> <p>Недостаток стационарных коек для лечения МЛУ-ТБ стал узким местом для развертывания масштабов лечения во многих странах.</p> <p>Госпитализация требует больших финансовых затрат, особенно на протяжении всего лечения МЛУ-ТБ.</p> <p>Даже там, где лечение проводится главным образом в условиях стационара, необходимо развивать систему оказания поддержки больным с привлечением сил сообществ, чтобы она была доступна на тот момент, когда больные будут готовы вернуться из стационара домой.</p>	<p>В условиях стационара можно на более высоком уровне обеспечить уход за больными с побочными реакциями на лекарственные препараты, проблемами с приверженностью лечению, тяжелыми сочетанными заболеваниями или состояниями, требующими хирургического лечения.</p> <p>Стационары обычно могут обеспечивать комплексный уход за больным, включая поддержку питанием.</p>

Лечение в условиях клиники—больные ежедневно посещают клинику для приема лекарств под наблюдением медработника

Отрицательные аспекты	Положительные аспекты
<p>Больной может быть слишком болен или слаб для того, чтобы каждый день посещать клинику.</p> <p>Больной несет личные расходы на проезд.</p> <p>Посещения клиники занимают много времени и могут не позволить больному работать.</p> <p>Больным может потребоваться переезд на новое место жительства, чтобы быть ближе к клинике. Это может потребовать больших финансовых затрат и привести к тому, что больной лишится семейного ухода и поддержки.</p> <p>Клиники могут не иметь возможности контролировать вечерний прием лекарств для лечения МЛУ-ТБ.</p> <p>Распространение инфекции может происходить во время переезда больного в клинику или в самой клинике – от больного к сотрудникам и другим пациентам.</p>	<p>Больной может пожелать сохранять полную конфиденциальность и откажется от прохождения лечения в домашних условиях или в местах, заметных для других людей.</p> <p>В клинике всегда есть квалифицированные медработники, которые осуществляют контроль за приемом лекарственных препаратов и помогают решать возникающие проблемы.</p> <p>В клинике всегда есть в наличии лекарственные средства для купирования побочных эффектов терапии.</p> <p>Обычно в клинике проще получить доступ к врачебной помощи.</p> <p>Один медработник может контролировать лечение многих пациентов.</p>

13.2 Помощник в лечении ЛУ-ТБ

Роли и обязанности помощника в лечении ЛУ-ТБ

- Контролирование приема всех доз противотуберкулезных препаратов второго ряда в условиях сообщества.
- Выявление возможных побочных эффектов или осложнений и безотлагательное сообщение о них медицинской сестре, работающей в сообществе с ЛУ-ТБ.
- Сопровождение больного на все медицинские консультации.
- Помощь больному в ежемесячной сдаче анализов мокроты.
- Ежемесячное получение набора лекарственных препаратов и проверка его соответствия назначению.
- Скрининг домашних контактов на ТБ и ВИЧ и направление их на диагностическое обследование.
- Проведение санпросвет работы и оказание эмоциональной поддержки больному и членам его семьи.

Примечания

- По возможности, помощник в лечении ЛУ-ТБ должен быть медработником из сообщества или работником системы здравоохранения с базовыми медицинскими знаниями. Многие программы обучают неспециалистов, которые становятся медико-санитарными работниками в сообществе. В любом случае, помощник в лечении ЛУ-ТБ должен быть мотивированным человеком, которого интересуют не только финансовые стимулы.
- Член семьи не должен выполнять обязанности помощника в лечении ЛУ-ТБ, поскольку родственные связи могут помешать осуществлению контроля над лечением, а больной или родственники могут пытаться манипулировать им. Детям тоже нужно находить помощника в лечении ЛУ-ТБ, поскольку родители не подходят для того, чтобы наблюдать за приемом лекарственных доз.

- Помощники в лечении ЛУ-ТБ должны жить поблизости от больного, чтобы посещать его два раза в день с целью контроля приема лекарств. Многие программы практикуют одноразовый прием лекарственных доз, однако у больных с плохой переносимостью лекарств есть возможность принимать их дважды в день при строгом контроле. Кроме этого, в экстренных медицинских случаях члены семьи должны иметь возможность быстро связаться с помощником в лечении.
- Помощники в лечении ЛУ-ТБ должны получать вознаграждение за свою работу. Не следует ожидать, что неоплачиваемые и необученные волонтеры, работающие без контроля и вознаграждения, будут оказывать должную поддержку в лечении больным МЛУ-ТБ.

13.3 Лечение под непосредственным наблюдением, проводимое в домашних условиях

- Во время каждого посещения больного на дому, человек, оказывающий помощь в лечении, должен проконтролировать прием всех назначенных лекарственных доз и сразу после приема утренней или вечерней дозы сделать отметку в карте лечения больного.
- Человек, оказывающий помощь в лечении ЛУ-ТБ, может делать инъекции больному на протяжении интенсивной фазы терапии, если это позволяют делать установленные в стране правила и навыки самого помощника в лечении.
- Лечение под непосредственным наблюдением – это возможность осуществлять мониторинг состояния больного. Больных нужно спрашивать о наличии побочных реакций на проводимую терапию или о необходимости оказания дополнительной поддержки.
- Об изменениях в состоянии больного необходимо сообщать медицинским специалистам во время следующего медицинского обследования или незамедлительно, если требуются безотлагательные меры реагирования (например, появление новых побочных эффектов).
- Лечение под непосредственным наблюдением – это возможность для проведения тестирования на ВИЧ и консультирования членов семьи в условиях широкого распространения ВИЧ-инфекции, или если больной ВИЧ-инфицирован.

13.4 Курирование работы помощника в лечении ЛУ-ТБ

- Курирование работы помощника в лечении ЛУ-ТБ обычно осуществляет медицинская сестра из сообщества, отвечающая за лечение ЛУ-ТБ (или медработник среднего звена).
- Кураторские посещения больного на дому, которые спорадически проводятся медсестрой, могут быть отличным способом оказания поддержки и проведения мониторинга, а также предоставления обратной связи с помощником в лечении ЛУ-ТБ.
 - Медсестра, работающая с больными ЛУ-ТБ в сообществе, должна посещать пациента на дому для того, чтобы расспросить больного и членов его семьи о помощнике в лечении ЛУ-ТБ (например: «Работает ли помощник в соответствии с графиком пациента?», « Установились ли хорошие отношения между помощником в лечении и пациентом?»).
 - После этого необходимо попросить помощника в лечении самому рассказать о проделанной работе, вместе обсудить назревшие вопросы и закрепить усвоенную информацию.
 - Медсестра, работающая с больными ЛУ-ТБ в сообществе, должна подсчитать оставшиеся таблетки и сравнить это число с тем, которое должно было остаться в соответствии с количеством дней, прошедших после восполнения запасов лекарственных препаратов.

13.5 Социально - экономически меры (стимулы и поощрения)

- Социально-экономические проблемы, включая голод, отсутствие жилья и работы, распространены среди больных МЛУ-ТБ. Эти проблемы необходимо решать с целью создания условий для приверженности лечению МЛУ-ТБ.
- Эти проблемы успешно решаются путем проведения мер социально-экономического характера, которые включают поощрения и стимулы.
 - Поощрения – это некие вознаграждения, которые помогают больным соблюдать требования лечения.
 - Стимулы – это некие товары или услуги, которые облегчают больным соблюдение требований лечения. Это может быть одежда или ваучеры на проезд в транспорте.
- Социальные работники или другие специалисты могут помочь в оценке насущных потребностей пациентов и контроле предоставления помощи.
- Организации, которые уже поддерживают членов сообщества, могут быть вовлечены в работу по предоставлению экономической поддержки больным МЛУ-ТБ. Это может укрепить взаимосвязь с другими типами поддержки, предоставляемыми этими организациями, и привести к созданию более устойчивой системы оказания поддержки и помощи.

13.6 Психосоциальная и эмоциональная поддержка

- Заболевание МЛУ-ТБ может быть эмоционально опустошающим опытом для больных и их окружения.
- Заболевание сопровождается серьезная стигма, которая может негативно влиять на приверженность лечению.
- Неформальную поддержку в лечении могут оказывать врачи, медицинские сестры, помощники в лечении ЛУ-ТБ и члены семьи больного. Большинство программ привлекает к работе мультидисциплинарные группы поддержки (социальные работники, медсестры, специалисты по санитарно-просветительской работе, компаньоны и врачи).
- Поддержка может быть сосредоточена на проблемах, связанных с различными стадиями лечения, со стигмой и дискриминацией, с соблюдением требований лечения, побочными эффектами, социально-экономическими проблемами, с безуспешным лечением и смертью.
- Организация групп поддержки может помочь больным МЛУ-ТБ встречаться, общаться с другими пациентами и оказывать друг другу эмоциональную поддержку.

Ссылки

- Chalco K, Wu DY, Mestanza L, Muñoz M, Llaro K, Guerra D, et al. Nurses as providers of emotional support to patients with MDR-TB. *Int Nurs Rev* 2006; 53(4): 253-60.
- *Community-based Care for Drug-resistant Tuberculosis: A Guide for Implementers*. USAID TB CARE II; 2011.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 119-28.
- Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: экстренное обновление 2008 (WHO/HTM/STB/2008.402):Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(3): 299-307.

14 Инфекционный контроль МЛУ-ТБ

14.1 Меры административного контроля

Амбулаторные условия

- Среди пациентов медицинского учреждения необходимо проводить скрининг на наличие кашля и базовое санитарное просвещение о ТБ.
- Больные с кашлем продолжительностью более двух недель должны быть направлены в отдельную, хорошо вентилируемую зону для ожидания и далее, без промедления - на исследование мокроты.
- Все кашляющие больные должны получить бумажный платок или маску. Попросите их прикрывать рот и нос во время кашля.

Inpatient settings

- Передвижения посетителей, пациентов и обслуживающего персонала в стационаре необходимо строго контролировать.
 - Больным следует рекомендовать проводить как можно больше времени на свежем воздухе.
 - Зоны для посетителей должны быть четко обозначены. Зоны ограниченного доступа должны быть отмечены специальными знаками, запрещающими вход для посетителей.
 - Рекомендуйте проводить встречи с больными за пределами здания стационара, на открытом воздухе, особенно если это встречи с контагиозными больными.
 - Если встречи с больным на открытом воздухе невозможны, посетителям контагиозного больного на время визита необходимо предоставить маску.
- ТБ отделения должны быть хорошо вентилируемыми и отделенными от других отделений стационара.
 - В идеале, больные могут быть размещены в одноместных палатах.
 - При отсутствии возможности размещения больных в одноместных палатах, необходимо проводить когортную изоляцию. Больных отделяют по степени контагиозности (статус мазка/посева), модели ТЛЧ и по иммунному статусу.
 - ✦ Больные с положительным мазком мокроты могут быть отделены от менее контагиозных или неконтагиозных больных легочным ТБ с отрицательным мазком мокро-

ты, внелегочным ТБ и больных, у которых произошла негативация мокроты.

- ◆ Выявленные больные МЛУ-ТБ, а также больные, у которых подозревают наличие этой формы заболевания, могут быть изолированы от больных с лекарственно-чувствительным ТБ, а больные ШЛУ-ТБ могут быть изолированы от остальных больных.
- ◆ Больные с иммуносупрессией (такие, как ВИЧ-положительные больные) должны быть изолированы от заразных больных ТБ.

14.2 Меры инженерного контроля

Вентиляция

- Вентиляция является наиболее эффективным средством снижения концентрации туберкулезных микобактерий, находящихся в воздухе во взвешенном состоянии.
- В зонах возможного распространения ТБ необходимо обеспечить вентиляцию, не менее чем с 6 - 12 воздухообменами в час.
- Естественная вентиляция для снижения концентрации различных частиц в воздухе или для притока свежего воздуха зависит от движения воздушных потоков, создаваемых ветром или возникающих в результате конвекции.
 - Естественная вентиляция может быть весьма эффективной, особенно при перекрестном проветривании, когда на противоположных сторонах помещения открыты окна/двери.
 - Естественное вентилирование следует проводить при открытых окнах и дверях.
 - Держите внутренние двери закрытыми таким образом, чтобы поток воздуха направлялся из помещения, а не по направлению к внутренним коридорам.
- Если одной естественной вентиляции оказывается недостаточно, в дополнение к ней можно использовать другие механические средства:
 - простые пропеллерные вентиляторы
 - ветровые дефлекторы, устанавливаемые на крыше.
 - вытяжные трубы.
- Когда естественная вентиляция не может обеспечить необходимых показателей воздухообмена, в определенных условиях, особенно в зонах с холодным климатом, следует подумать об установке централизованной механической вентиляции.
 - Централизованная механическая вентиляция требует механического оборудования для поддержания разницы давления между двумя зонами для обеспечения притока воздуха в помещение и вывода воздуха наружу.
 - Механическая вентиляция требует постоянного и тщательного технического обслуживания, которое оказывается дорогостоящим и сложным в проведении.

Архитектурные вопросы

- Вопросы обеспечения инфекционного контроля следует продумать на стадиях планирования новых или перестраиваемых зданий медицинских учреждений.
- Планировка и дизайн зданий должны способствовать максимальному извлечению пользы от естественной вентиляции.
 - Зоны ожидания должны быть открытыми с трех сторон.
 - Избегайте такого устройства внутренних коридоров, когда двери из палат и отделений открываются внутрь коридора.
 - Двери должны открываться с внешней стороны коридора, расположенной на открытом воздухе.
- Такие зоны высокого риска распространения *M. tuberculosis*, как места ожидания, процедурные кабинеты, комнаты сбора мокроты и т.д., должны быть переведены в более изолированные и хорошо вентилируемые места.
- Планировка помещений должна помогать организовывать потоки пациентов для минимизации контактов пациентов из групп риска с заразными больными (например, выделение отдельных мест ожидания для разных когорт больных, размещение по одному пациенту в палате).
- В туберкулезных отделениях наличие одноместных палат или палат на 2-4 пациента позволяет отделять друг от друга разные когорты больных.
- В больницах общего профиля также необходимо иметь изоляторы для больных с подозрением на ТБ и контагиозных больных.
- Места сбора мокроты и стимулирования мокротоотделения можно расположить на открытом воздухе, где микобактерии туберкулеза естественным образом будут диспергированы ветром.
 - В регионах с холодным климатом в качестве альтернативы с этой целью можно использовать помещения с комнатными установками УФБИ, где обеспечивается не менее шести воздухообменов в час.

Ультрафиолетовое бактерицидное излучение (УФБИ)

- *M. tuberculosis* чувствительны к воздействию бактерицидного УФ излучения, расположенного в поддиапазоне УФ-С. Ультрафиолетовое излучение УФ-С в естественном свете

не инактивирует ТБ палочки, но лампы УФБИ могут обеспечивать достаточную бактерицидную дозу.

- Лампы УФБИ используются в зонах высокого риска (комнаты сбора мокроты, провоцирования мокротоотделения, плохо вентилируемые помещения, где обеспечивается менее 6 воздухообменов в час и т.д.), где вследствие климатических особенностей (жаркий, сухой или холодный климат) или структурных ограничений зданий недостаточно применения других мер инженерного контроля.
- Использование ламп УФБИ требует проведения определенных процедур и несет определенные сложности, связанные с:
 - недостатком опыта в проектировании, установке и тестировании.
 - необходимостью проведения тщательного мониторинга, технического обслуживания и ежегодной замены ламп.
 - наличием электропитания, относительной влажности менее 70% и хорошего смешения воздушных потоков.
 - возможными сложностями утилизации отходов вследствие риска отравления ртутью при повреждении лампы или неаккуратном обращении.
 - потенциально опасным воздействием УФ излучения.

14.3 Средства личной защиты

Респираторы

- Респираторы (также известные как маски с высокой степенью фильтрации, маски N95 или FFP2) обеспечивают эффективность бактериальной фильтрации воздуха свыше 95 %, если тестирование проводится относительно частиц размером 0,3 микрона.
- Микобактерии туберкулеза блокируются в фильтрующем материале респиратора без возможности высвободиться в результате встряхивания или иных физических движений. В конечном итоге, оказавшись вне человеческого тела, они погибают.
- Эти респираторы следует носить:
 - при контакте с заразными больными (с подозреваемым или подтвержденным ТБ).
 - во время сбора и исследования образцов мокроты, а также во время утилизации контейнеров для мокроты.
 - в зонах здания, где в воздухе могут находиться каплеобразные ядра микобактерий (например, в палатах с больными, имеющими подтвержденный диагноз ТБ) до истечения времени, необходимого для очистки воздуха.
- При посещении палат с заразными больными обслуживающий персонал и посетители должны носить маски с высокой степенью фильтрации (подобно тем, что носят сотрудники).
- Респираторы, которые классифицируются как одноразовые, могут быть повторно использованы сотрудниками до тех пор, пока они не намокнут и не повредятся каким-либо образом при условии сохранности и отсутствия деформации крепежных резинок. Фильтрующий материал сохраняется в рабочем состоянии на протяжении недель или месяцев, однако от частого ношения плотность прилегания респиратора может пострадать.
- Если у респиратора поврежден фильтрующий материал или оборвались крепежные резинки, от его использования следует отказаться. Точного ограничения по количеству дней использования респиратора не существует, однако если им активно пользуются в течение семи дней, его можно отправить в отходы. Если респиратором пользуются лишь несколько часов в неделю, его можно сохранить для ис-

пользования в течение нескольких недель. При хранении респиратор не должен быть помятым или поврежденным.

- Утилизация респираторов подобна утилизации обычных отходов, они не требуют сжигания. Маски не должны быть предметом общего пользования среди сотрудников.

Простая тканевая маска и хирургическая маска

- Заразные больные должны одевать простую тканевую, хирургическую или защитную маску для лица всякий раз, когда выходят из палаты и направляются в другое отделение или иное закрытое помещение. Маска предназначена для предотвращения распространения *M. tuberculosis* от больного человека.

Утилизация отходов

- В отделениях, где больные кашляют регулярно, нестерильные контейнеры для мокроты должны быть объемом около 200 мл и с герметичной крышкой.
- Лабораторные контейнеры для мокроты имеют меньший размер (25-35 мл), герметично закрывающуюся крышку, они не стерильны и предназначены для одноразового использования.
- Использованные контейнеры следует собирать в мусорные пакеты и сжигать. Не используйте контейнеры повторно. Не заливайте контейнеры хлорным раствором перед сжиганием (это может привести к образованию токсичных газов).
- Необходимо соблюдать стандартные правила утилизации острых и иных инфекционных медицинских отходов. Специальные меры, разработанные для противотуберкулезных служб, отсутствуют.

14.4 Стратегия инфекционного контроля «FAST»



Активно выявлять ТБ
Безопасно изолировать
Эффективно лечить

- На английском языке аббревиатура FAST означает активное выявление случаев заболевания, безопасное изолирование потоков больных и эффективное лечение.
- Основой стратегии FAST является мысль о том, что эффективное лечение ТБ быстро сокращает распространение туберкулеза, даже до достижения негативации мазка и посева.
- В условиях амбулаторных и стационарных медицинских учреждений стратегию FAST можно применять для сокращения трансмиссии ТБ и МЛУ-ТБ как в учреждениях общего профиля, так и в специализированных ТБ отделениях или клиниках.

Иллюстрация применения стратегии FAST в клинике общего профиля

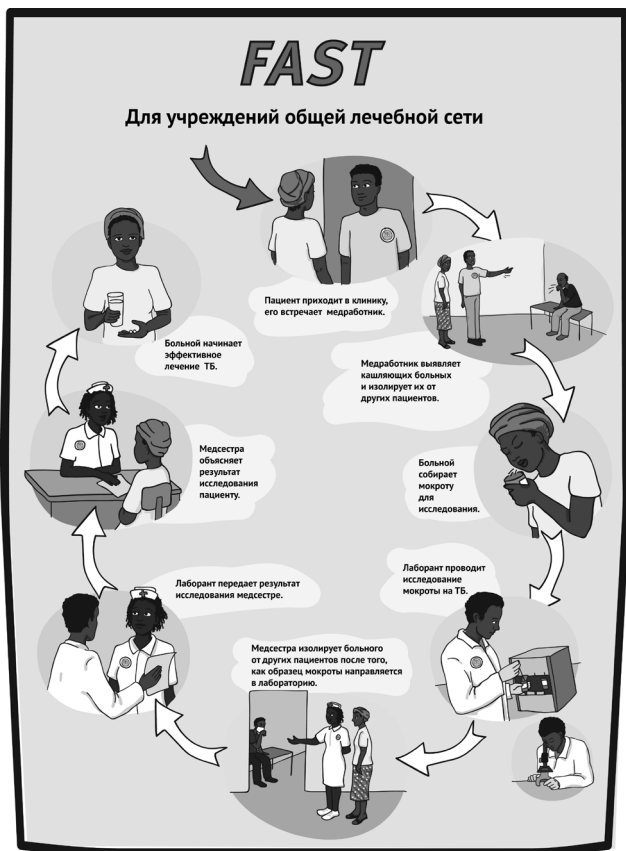
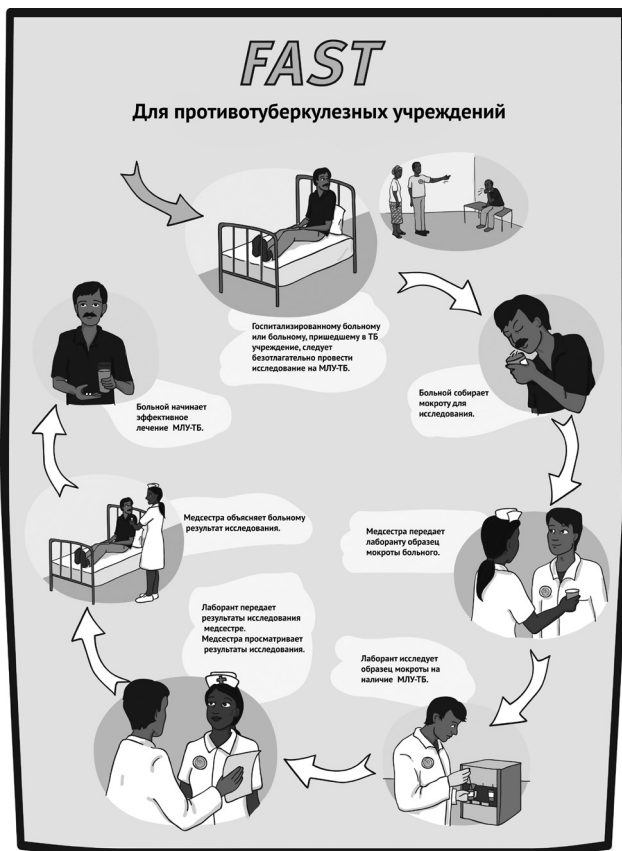


Иллюстрация применения стратегии FAST в условиях ТБ отделения



14.5 Меры инфекционного контроля в сообществе

Меры административного контроля

- При проведении оценки жилища больного МЛУ-ТБ необходимо собирать информацию о том, сколько людей проживает в доме, сколько в доме комнат и т.д.
- Очень важно проводить тестирование на ВИЧ среди членов семьи. ВИЧ-инфицированные члены семьи не должны ухаживать за заразными больными МЛУ-ТБ.
- Если матери, страдающие контагиозным ТБ, имеют маленьких детей, они должны проводить время с ними в хорошо вентилируемом помещении или на открытом воздухе. Во время посещения ребенка мать должна пользоваться хирургической маской до тех пор, пока не произойдет негативации мазка мокроты. До этого момента (а в идеале и до негативации посева) большую часть ухода за младенцем по возможности должны взять на себя другие члены семьи.
- Проводите санитарно-просветительскую работу, посвященную распространению ТБ, защите от инфекции, передающейся воздушным путем, утилизации отходов, клиническим симптомам и т.д.

Меры контроля над средой обитания

- В идеале, больной должен спать в комнате отдельно от членов семьи.
- Места общего пользования должны хорошо проветриваться (часто окна/двери остаются открытыми на все время).

Меры личной защиты

- Если у больного положительный посев, то во время контактов с членами семьи он должен носить марлевую или хирургическую маску.
- Любой человек, посещающий больного в помещении, должен использовать респиратор (респиратор N95), пройдя перед этим тест на плотность прилегания респиратора и обучение правильному применению.
- Меры контроля над средой обитания и личной защиты необходимо соблюдать, по крайней мере, до тех пор, пока у больного не произойдет негативации мазка мокроты, а, в идеале, для близких контактов – пока не произойдет негативации посева.

Ссылки

- *WHO Policy on TB Infection Control in Health Care Facilities, Congregate Settings and Households* (WHO/HTM. TB/2009.419). Всемирная организация здравоохранения. Женева. 2009.
- *Implementing the WHO Policy on TB infection Control in Health-care Facilities, Congregate Settings and Households*. ТВСТА/CDC/USAID; 2010.
- FAST Tuberculosis Infection Control Strategy Core Package. <https://drtbnetwork.org/fast-tb-infection-control-strategy-core-package>. По состоянию на июль 2013 г.

15 Программы безопасности труда при работе с МЛУ-ТБ

15.1 Обследование сотрудников до начала работы

Перед началом работы с больными ТБ медработники должны пройти обследование, которое включает:

- рентгенологическое исследование грудной клетки.
- тестирование на ВИЧ и консультирование.
- санпросвет работу по темам:
 - распространение ТБ.
 - симптомы ТБ.
 - основные практики инфекционного контроля для профилактики распространения ТБ.
 - повышенный риск развития активного ТБ при подавленном иммунитете (например, у ВИЧ-инфицированных, беременных женщин, диабетиков).

Если в учреждении планируется проведение превентивной терапии для медработников, инфицированных ТБ на рабочем месте, обследование должно включать:

- исходную туберкулиновую кожную пробу (ТКП) или анализ высвобождения гамма-интерферона (IGRA);
- определение статуса вакцинации БЦЖ.

Конфиденциальность

- Наиболее распространенной причиной нежелания медработников проходить тестирование на ВИЧ является их неуверенность в сохранении конфиденциальности на рабочем месте.
- Учреждение обязано установить систему консультирования и тестирования на ВИЧ, которая бы позволяла строго сохранять конфиденциальность информации о сотрудниках.
- Конфиденциальность также следует сохранять относительно лечения ВИЧ-положительных медработников и оказания им помощи.

Медработники, которым не следует работать с больными ТБ

- ВИЧ-инфицированные медработники не должны работать в условиях высокого риска распространения ТБ.

- Беременные женщины не должны работать в ТБ учреждении или находиться в контакте с контагиозными больными.
- Этим медработникам должна быть предоставлена возможность перевода на другое место работы с наименьшим риском трансмиссии ТБ.

15.2 Вакцинация БЦЖ

Нужно ли medarbejtniku проходить вакцинацию БЦЖ?

- Существуют ограниченные данные о пользе вакцинации БЦЖ для взрослых, которым ранее такая вакцинация не проводилась – от нее вообще может не быть какой-либо пользы.
- Несмотря на ограниченные данные об эффективности, обычно рекомендуется проводить вакцинацию среди сотрудников с отрицательным результатом туберкулиновой кожной пробы при наличии значительных контактов с МЛУ-ТБ (в учреждениях для лечения МЛУ-ТБ, в пенитенциарных учреждениях или в регионах с высокой распространенностью МЛУ-ТБ).
- Тестирование ответной реакции на ТКП вскоре после вакцинации БЦЖ не рекомендуется.

Вакцинацию БЦЖ следует проводить только:

- при отрицательном статусе ВИЧ;
- при отсутствии беременности. Беременность не является абсолютным противопоказанием, но, как правило, в этом случае не следует применять живую вакцину. Вообще, статус вакцинации нужно проверять до возникновения беременности;
- в случае если вакцинации БЦЖ никогда не проводилась в прошлом;
- в случае если человек никогда ранее не болел активным ТБ;
- при наличии отрицательного результата ТКП.

15.3 Скрининг и профилактическое лечение медработников, имеющих регулярный контакт с МЛУ-ТБ

Регулярный скрининг активного ТБ включает:

- регулярный скрининг симптомов активного ТБ;
- клиническую оценку, рентгенологическое исследование грудной клетки и бактериологические исследования, проводимые для людей с симптомами;
- ежегодное тестирование на ВИЧ и консультирование.

Профилактическое лечение медработников с новой латентной ТБ инфекцией, которая может быть инфекцией МЛУ-ТБ

- Программа лечения латентной инфекции МЛУ-ТБ у медработников требует проведения:
 - скрининга при помощи ТКП/IGRA среди медперсонала до приема на работу в учреждение, в котором проводится лечение МЛУ-ТБ;
 - регулярного ежегодного скрининга медработников при помощи ТКП/IGRA.
- Медработники с положительным результатом ТКП/IGRA, выявленные перед приемом на работу, не должны получать лечения латентного МЛУ-ТБ.
- Многие программы лечения МЛУ-ТБ предпочитают не проводить лечение латентной инфекции МЛУ-ТБ среди сотрудников из-за ограниченных данных в поддержку этой практики. Вместо этого, такие программы используют стратегию обеспечения надлежащих мер инфекционного контроля и регулярного скрининга ТБ среди медработников.
- Если в учреждении проводится регулярный скрининг новой латентной ТБ инфекции и профилактическое лечение медработников с латентной инфекцией МЛУ-ТБ, это работу необходимо проводить в соответствии со стратегией превентивной терапии, описанной в разделе 16.4.

Ссылки

- O'Donnell MR, Jarand J, Loveday M, Padayatchi N, Zelnick J, Werner L, et al. High incidence of hospital admissions with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among South African health care workers. *Ann Intern Med* 2010; 153(8): 516-22.
- Stevens JP, Daniel TM. Bacille Calmette Guerin immunization of health care workers exposed to multidrug-resistant tuberculosis: a decision analysis. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77(4): 315-21.
- Zelnick JR, Gibbs A, Loveday M, Padayatchi N, O'Donnell MR. Health-care workers' perspectives on workplace safety, infection control, and drug-resistant tuberculosis in a high-burden HIV setting. *J Public Health Policy* 2013; 34(3): 388-402.

16 Расследование контактов и ведение латентной инфекции МЛУ-ТБ

16.1 Для чего нужно проводить расследование до машних контактов?

Распространенность МЛУ-ТБ среди домашних контактов больных с МЛУ-ТБ очень высока

- У домашних контактов велика вероятность инфицироваться в результате близкого и продолжительного контакта с различными больными.
- У домашних контактов велика вероятность развития активного ТБ вследствие недавнего инфицирования – активный ТБ чаще развивается вскоре после инфицирования.
- Домашние контакты больных МЛУ-ТБ находятся под воздействием инфекции в течение месяцев или даже лет – дольше, чем люди, находящиеся в контакте с больными лекарственно-чувствительным ТБ.
- Распространенность активного МЛУ-ТБ среди домашних контактов больных МЛУ-ТБ вероятнее всего будет выше, чем среди контактов больных лекарственно-чувствительным ТБ, но она еще выше у контактов больных ШЛУ-ТБ.

Преимущества, которые дает расследование контактов

- Раннее начало лечения МЛУ-ТБ обходится дешевле и оказывается более эффективным по сравнению с поздно выявленным МЛУ-ТБ.
- Контакты больных МЛУ-ТБ можно сразу начинать лечить по режиму МЛУ-ТБ, предотвратив лечение по неэффективным схемам.
- Расследование контактов больных МЛУ-ТБ предотвращает распространение этого штамма на других членов семьи и людей вне дома.
- Расследование контактов – это отличная возможность рассказать членам семьи о риске ТБ, МЛУ-ТБ и других сочетанных заболеваний, таких как ТБ/ВИЧ.

Кто должен проводить расследование контактов?

- Группа представителей сообщества, которая под непосредственным наблюдением осуществляет лечение МЛУ-ТБ, лучше всего подходит для посещения места проживания больного и проведения расследования контактов. Эта груп-

па следит за тем, чтобы информация о домашних контактах, у которых имеются симптомы заболевания, собиралась быстро и правильно.

- Группа медиков, также отвечающая за больного МЛУ-ТБ, тоже несет ответственность за проведение диагностической работы с близкими контактами больного.
- Обе группы лучше всего подходят для того, чтобы не допустить лечения близких контактов больного МЛУ-ТБ по эмпирическим схемам, предназначенным для лекарственно-чувствительного ТБ.
- Обе группы должны побеседовать с близкими контактами больного сразу после начала лечения МЛУ-ТБ, поскольку у контактов велика вероятность развития активного заболевания вскоре после инфицирования.

16.2 Диагностическое обследование домашних контактов больных МЛУ-ТБ

- Человек, которого считают домашним контактом больного МЛУ-ТБ, проживает с ним в одном жилище или проводит с больным много времени в том же жилом помещении.
 - Близкие контакты – это люди, которые не живут в одном доме с больным МЛУ-ТБ, но проводят вместе с ним много времени на рабочем месте или где-либо еще. В зависимости от условий с близкими контактами можно проводить ту же работу, что и с домашними контактами.
- Расследование домашних контактов должно быть частью программы, проводимой в сообществе, поскольку для этой работы обычно требуется посещение дома больного.
- Общепринятый скрининг всех домашних контактов должен включать:
 - респрос о наличии кашля, повышенной температуры, потери веса и о других симптомах ТБ.
 - тестирование на ВИЧ и консультирование в территориях широкого распространения ВИЧ или в случае, если кто-то из домашних является ВИЧ-инфицированным. .
- Домашний контакт с какими-либо симптомами, указывающими на ТБ, должен пройти всё из нижеперечисленного
 - Обследование врачом, включая сбор анамнеза и физикальный осмотр.
 - ✦ Проведение рентгенологического исследования грудной клетки и теста Хперт МТВ/RIF возможно и до врачебного обследования.
 - Рентгенологическое исследование грудной клетки на предмет наличия признаков активного ТБ (например, инфильтраты, каверны) или неактивного ТБ (например, рубцы, гранулемы).
 - ✦ Врачи должны сохранять рентгеновские снимки для сравнения с последующими снимками на случай, если у контакта сохраняются симптомы или развиваются новые. Это особенно важно для домашних контактов с сочетанными легочными заболеваниями (например, ХОБЛ или силикоз).
 - ✦ Рентгенологическое исследование нужно проводить даже при подозрениях на внелегочный ТБ, поскольку

- у контакта одновременно может быть и незаподозренный легочный ТБ.
- Бактериологические исследования мокроты или других образцов:
 - ♦ Тест Хpert МТВ/RIF рекомендуется в качестве первичного диагностического теста, поскольку он позволяет быстро установить диагноз ТБ и МЛУ-ТБ.
 - ♦ В случае если тест Хpert МТВ/RIF дает отрицательный результат, но сохраняется большое подозрение наличия активного ТБ или МЛУ-ТБ, можно провести культуральное исследование и ТЛЧ.

16.3 Лечение активного ТБ у домашних контактов больных МЛУ-ТБ

Домашние контакты больных МЛУ-ТБ, имеющие активный ТБ, всегда должны лечиться по режиму МЛУ-ТБ

- Домашние контакты больных МЛУ-ТБ, у которых развился активный ТБ, почти всегда сами имеют МЛУ-ТБ, хотя модель устойчивости не всегда бывает той же самой. Маленькие дети, находящиеся в близком домашнем контакте с больным МЛУ-ТБ, имеют еще более высокую вероятность инфицироваться штаммом МЛУ-ТБ.
- Если возможность проведения быстрого молекулярного ТЛЧ отсутствует, а для получения результатов ТЛЧ, основанных на посевах, требуется несколько месяцев, домашние контакты с активным ТБ должны эмпирически лечиться по той же схеме, что и исходный случай заболевания. Если в конечном итоге результаты ТЛЧ указывают на то, что инфицирование контакта произошло вне дома панчувствительным штаммом, то в лечении можно перейти на схему препаратов первого ряда.

Домашние контакты больных МЛУ-ТБ, имеющие внелегочный ТБ

- Внелегочный ТБ часто имеет отрицательный посев, что не дает возможности проведения ТЛЧ. Эти контактные больные должны начинать лечение по режиму МЛУ-ТБ на основании результатов ТЛЧ исходного случая заболевания.
- Необходимо предпринять все усилия для проведения культурального исследования аспирата плевральной, перитонической или цереброспинальной жидкости в зависимости от локализации заболевания, не стоит дожидаться лабораторного подтверждения МЛУ-ТБ.

Домашние контакты больных МЛУ-ТБ, имеющие ТБ с отрицательным посевом

- В случае контаминации или получения отрицательного результата посева лечение близких контактов следует продолжать по эмпирической схеме, основанной на результатах ТЛЧ исходного случая заболевания, на протяжении всего курса терапии.

Домашние контакты больных МЛУ-ТБ, ранее лечившиеся от ТБ, с неизвестной моделью устойчивости

- Иногда старший член семьи, многие годы страдавший хроническим ТБ, оказывается подлинным исходным случаем заболевания в семье.
- Часто история болезни может указывать на наличие МЛУ-ТБ даже при отсутствии ТЛЧ. Например, в ситуации, когда старший член семьи проходил многочисленные курсы лечения ТБ препаратами первого ряда и считался излеченным, или результат его лечения не был четко определен.
- Эти члены семьи должны пройти тщательное клиническое и бактериологическое обследование.
 - Если они ранее проходили лечение ТБ, модель их лекарственной устойчивости может быть другой.
 - Любая эмпирическая схема лечения должна быть основана на истории предшествующего лечения ТБ, а также на результатах ТЛЧ других больных МЛУ-ТБ в семье.
- Расследование контактов даст отличную возможность лечить от МЛУ-ТБ этих членов семьи и решать социальные или экономические проблемы, возникающие во время лечения, которые в прошлом не позволили членам семьи пройти эффективную терапию.

16.4 Лечение латентной инфекции у домашних контактов больных МЛУ-ТБ

Профилактическое лечение изониазидом не рекомендовано для домашних контактов больных МЛУ-ТБ

- Некоторые категории домашних контактов будут получать профилактическое лечение изониазидом в рамках общепринятой работы по выявлению контактов. Это эффективная мера, если исходный случай заболевания страдает лекарственно-чувствительным ТБ, но вряд ли этот прием окажется действенным, если исходный случай имеет МЛУ-ТБ.
- Во многих странах домашние контакты в возрасте моложе 5 лет могут получать профилактическое лечение изониазидом, проводимое в обычном порядке. Это безопасная, но вряд ли эффективная мера, если исходный случай страдает МЛУ-ТБ, поскольку маленькие дети вероятнее всего инфицируются в домашних условиях.
- В странах с высокой распространенностью ВИЧ рутинное проведение профилактического лечения изониазидом среди ВИЧ-инфицированных контактов может проводиться в рамках национальных рекомендаций по работе с ВИЧ-инфекцией. Вряд ли эта мера будет эффективной для профилактики МЛУ-ТБ.

Клинические исследования профилактического лечения МЛУ-ТБ препаратами второго ряда никогда не проводились.

- Некоторые клинические руководства рекомендуют в работе с близкими контактами лишь тактику «бдительного выжидания», в то время как другие рекомендуют проведение профилактического лечения препаратами второго ряда.
- На основании современных данных рутинное лечение предполагаемой инфекции МЛУ-ТБ у домашних контактов с использованием препаратов второго ряда не рекомендуется.

«Бдительное выжидание»

- Проведите первичный скрининг симптомов у всех домашних контактов на момент зачисления в программу лечения исходного случая МЛУ-ТБ.
- Проведите тестирование на ВИЧ среди всех домашних

контактов, особенно в условиях с высокой распространенностью ВИЧ или при наличии ВИЧ-инфекции у кого-то из членов семьи. ВИЧ-положительные контакты должны пройти обследование для проведения АРТ и в случае соответствия установленным критериям без промедления начать лечение.

- В первый год после инфицирования риск развития активного ТБ оказывается наивысшим, но поскольку многие больные МЛУ-ТБ хронически контагиозны, члены их семьи находятся под воздействием инфекции в течение более длительного времени.
- Расскажите членам семьи о признаках и симптомах активного ТБ, а также о профилактике трансмиссии ТБ в домашних условиях.
- В случае развития у домашних контактов симптомов, указывающих на ТБ, проведите им полное клиническое обследование.
- Осуществляйте наблюдение за контактами, предположительно инфицированными латентным МЛУ-ТБ, как минимум, в течение двух лет после контакта; два раза в год проверяйте наличие симптомов заболевания.
- В случае развития заболевания начинайте лечение по режиму МЛУ-ТБ.

Лечение латентного МЛУ-ТБ может осуществляться при рассмотрении каждого отдельного случая.

- Особого внимания требуют:
 - случаи сильного воздействия инфекции при длительном контакте с исходным случаем.
 - недавняя конверсия ТКП или IGRA после контакта с МЛУ-ТБ.
 - дети моложе 5 лет.
 - люди, живущие с ВИЧ.
- Если при рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлена патология, существует повышенный риск ошибки в диагнозе активного ТБ. В этом случае, перед тем как подумать о профилактическом лечении, важно получить отрицательный результат посева мокроты. Рекомендуется проводить контрольные клинические и рентгенологические обследования.

- Поскольку при отсутствии активного заболевания риск нарастания устойчивости невелик, существует вероятность того, что больные, у которых развился активный ТБ во время профилактического лечения по схеме, содержащей фторхинолон, будут устойчивы к фторхинолону.
- Наиболее распространенными являются схемы, основанные на левофлоксацине или моксифлоксацине. Пиразинамид не рекомендуется использовать в качестве препарата-компаньона вследствие частых побочных эффектов.
- Доза препаратов, используемых в лечении латентной инфекции МЛУ-ТБ, та же, что и при лечении активного заболевания МЛУ-ТБ.

Возможные схемы профилактического лечения контактов больных МЛУ-ТБ

ТЛЧ исходного случая	Схема	Продолжительность	Комментарии
Чувствительный к фторхинолонам	Левофлоксацин или моксифлоксацин	9-12 месяцев*	Многие специалисты практикуют монотерапию, и пациенты хорошо ее переносят.
Чувствительный к фторхинолонам и этамбутолу	Левофлоксацин или моксифлоксацин + этамбутол	9-12 месяцев *	Часто к этамбутолу есть устойчивость или чувствительность к нему неопределенная, в таком случае эту схему применять не следует.
Чувствительный к фторхинолонам и устойчивый (или возможно устойчивый) к этамбутолу	Левофлоксацин или моксифлоксацин + препарат из Группы 4	9-12 месяцев *	Этионамид, циклосерин и ПАСК можно использовать как препараты Группы 4. При использовании такого рода схемы опасения вызывают побочные эффекты.

*ВИЧ-инфицированные люди, дети и пациенты с сочетанными патологиями, увеличивающими восприимчивость к ТБ, должны получать лечение в течение 12 месяцев. .

Ссылки

- Bamrah S, Mase S. Treatment of MDR LTBI in contacts of two multidrug-resistant tuberculosis outbreaks—Federated States of Micronesia, 2008–2012. Presentation at IUATLD North American Region Meeting, February 25, 2012.
- Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377(9760): 147-52.
- Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3): S501-9.
- *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2011.
- Seddon JA, Warren RM, Enarson DA, Beyers N, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis transmission and resistance amplification within families. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(8): 1342-5.
- Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109(5): 765-71.
- *Systematic screening for active tuberculosis: Principles and recommendations* (WHO/НТМ/ТБ/2013.04). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013.

17 Учет и отчетность

17.1 Регистрация случаев

- **Бактериологически подтвержденный случай ТБ:** Биологический образец имеет положительный результат микроскопии мазка, посева или быстрого диагностического теста, одобренного ВОЗ (такого как Xpert MTB/RIF).
- **Случай ТБ с клинически установленным диагнозом:** Диагноз активного ТБ установлен врачом-клиницистом или иным медицинским работником, который принял решение о назначении больному полного курса лечения ТБ. Сюда входят случаи, которые диагностированы на основании патологии, выявленной в результате проведения рентгенологического исследования, или данных гистологического исследования, а также внелегочные случаи без бактериологического подтверждения.

Бактериологически подтвержденные или клинически диагностированные случаи ТБ также классифицируются в соответствии с:

- **Анатомической локализацией заболевания:**
 - **Легочный ТБ (ЛТБ):** Любой случай с бактериологическим подтверждением или клинически установленным диагнозом ТБ с поражением легочной перенхимы или трахеобронхиального дерева.
 - ♦ Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ вследствие наличия поражения в легких.
 - ♦ Туберкулезная лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (медиастинальных и/или хиларных) или туберкулезный плевральный выпот без легочной патологии на рентгеновских снимках представляют собой случай внелегочного ТБ.
 - ♦ Больной с легочным и внелегочным ТБ одновременно должен быть классифицирован как случай ЛТБ.
 - **Внелегочный ТБ (ВЛТБ):** Любой случай с бактериологическим подтверждением или клинически установленным диагнозом ТБ с поражением органов, отличных от легких (например, таких как плевра, лимфатические узлы, брюшная полость, мочеполовой тракт, кожа, суставы и кости, мягкие мозговые оболочки).

- История предшествующего лечения.
 - **Впервые выявленный случай**
 - ♦ Больной, который ранее не лечился от ТБ или получал противотуберкулезное лечение менее одного месяца;
 - ♦ больной должен быть отнесен к категории «впервые выявленных», если он начинает лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда с самого начала первого курса лечения ТБ (обычно по результатам быстрого молекулярного ТЛЧ, указывающим на устойчивость), или если больной пролечился менее одного месяца препаратами первого ряда прежде, чем было начато лечение ТБ препаратами второго ряда (обычно вследствие получения результатов ТЛЧ, указывающих на МЛУ-ТБ (или РУ-ТБ), вскоре после начала противотуберкулезной терапии препаратами первого ряда).
 - **Рецидив.**
 - ♦ Больной, который ранее лечился от ТБ с исходом последнего курса терапии, зарегистрированного как «излечение» или «лечение завершено», и у которого впоследствии диагностировали бактериологически положительный ТБ по результатам микроскопии мазка мокроты, теста Хpert МТВ/RIF или посева.
 - **Больной на лечении после того, как он был потерян для последующего врачебного наблюдения.**
 - ♦ больной, который возвращается на лечение, имея положительный результат микроскопии мазка, теста Хpert МТВ/RIF или посева, после перерыва в лечении на два или более месяцев подряд.
 - **После безуспешного первого курса лечения препаратами первого ряда.**
 - ♦ Больной, прошедший курс противотуберкулезной терапии препаратами первого ряда, который оказался безуспешным.
 - ♦ Безуспешное лечение по схеме препаратов первого ряда определяется как наличие положительного результата мазка или посева мокроты на пятом месяце лечения или позднее в течение лечения, а также выявление штамма МЛУ-ТБ (или РУ-ТБ) в какой-то момент во время лечения вне зависимости от статуса мазка. Единственным исключением здесь является ситуация, когда в течение

первого месяца лечения ТБ препаратами первого ряда у больного выявляют штамм МЛУ-ТБ (или РУ-ТБ), и больного переводят на лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда; эти больные могут быть зарегистрированы как «впервые выявленные», а не «после безуспешного лечения».

- **После безуспешного повторного лечения препаратами первого ряда.**
 - ◆ Больной, который проходил терапию ранее леченного ТБ с применением препаратов первого ряда, и лечение которого оказалось безуспешным.
- **Другие: Больные, которые могут не подпадать ни под одну из вышеуказанных категорий.**
 - ◆ Больные с положительным мазком мокроты с неизвестным результатом ранее проведенного лечения.
 - ◆ Больные с положительным мазком мокроты, которые получали лечение отличное от стандартизованного лечения по схемам первого ряда.
 - ◆ Ранее леченные больные с внелегочным ТБ; больные, которые прошли несколько безуспешных курсов терапии, которые считаются неизлечимыми и живут с активным ТБ, не получая лечения, или лечившиеся несоответствующим образом в течение некоторого периода времени до тех пор, пока в распоряжении не появились противотуберкулезные препараты второго ряда — так называемы «не пролеченные резервы» или «хронические» больные.
- **Лекарственная устойчивость.**
 - **Подтвержденный РУ-ТБ или МЛУ-ТБ:** Документально подтвержденная устойчивость по результатам ТЛЧ образца, полученного от больного.
 - **Предполагаемый РУ-ТБ или МЛУ-ТБ:** Больные могут пройти регистрацию и начать лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда исключительно на основании значительного риска ЛУ-ТБ и до получения лабораторного подтверждения устойчивости.
 - **Полирезистентный ТБ:** Некоторым случаям полирезистентного ТБ, установленного по результатам ТЛЧ, может потребоваться лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда. В этом случае их учетные дан-

- ные следует внести в регистрационный журнал по лечению противотуберкулезными препаратами второго ряда
- Статус ВИЧ.
 - **ВИЧ-положительный больной ТБ:** Любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ с положительным результатом теста на ВИЧ, проведенного на момент установления диагноза ТБ, или с другим документальным подтверждением получения лечения и помощи в случае с ВИЧ, например, включение в регистрационный журнал пред-АРТ или в регистрационный журнал АРТ, если была начата АРТ.
 - **ВИЧ-отрицательный больной ТБ:** Любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ с отрицательным результатом теста на ВИЧ, проведенного на момент установления диагноза ТБ. Любой ВИЧ-отрицательный больной ТБ, у которого впоследствии выявляют ВИЧ, должен быть заново классифицирован соответствующим образом.
 - **Статус ВИЧ больного ТБ неизвестен:** Любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ без результата теста на ВИЧ или иного документального подтверждения получения лечения и помощи в случае с ВИЧ. При последующем установлении статуса ВИЧ у больного он должен быть заново классифицирован соответствующим образом.

Сводная информация по регистрации случаев

Регистрационные группы, основанные на результате последнего эпизода лечения		Дальнейшая классификация
Впервые выявленные		<p>1. ЛТБ или ВЛТБ? Если ВЛТБ, укажите локализацию.</p> <p>2. Случай ТБ с бактериологическим подтверждением или клинически установленным диагнозом?</p> <p>3. Подкатегория бактериологического статуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мазок положительный/отрицательный/не проводился. • Посев положительный/отрицательный/не проводился • Молекулярное исследование положительное/отрицательное/не проводилось. <p>4. Если ранее лечен:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Указать схему лечения в течение последнего эпизода. • Указать, лечился ли препаратами второго ряда. <p>5. Модель ТЛЧ: подтвержденная устойчивость к H и чувствительность к R, РУ-ТБ, МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ или чувствительность к H и R.</p> <p>6. Статус ВИЧ (отрицательный/положительный/не проверен).</p> <p>7. Другие сочетанные заболевания?</p>
Ранее леченные	Рецидивы	
	Безуспешное лечение	
	Потерины для последующего врачебного наблюдения	
Другие		

17.2 Шесть взаимоисключающих определений результатов лечения

1. Излечение

- Лечение по лекарственной схеме завершено без признаков безуспешно проведенной терапии и при наличии трех и более последовательно проведенных культуральных исследований с интервалом не менее 30 дней с отрицательным результатом после шести месяцев терапии.

2. Лечение завершено

- Лечение по лекарственной схеме завершено без признаков безуспешно проведенной терапии, но без данных о том, что три и более последовательно проведенных культуральных исследования с интервалом не менее 30 дней имели отрицательный результат после шести месяцев терапии.
- Итоговая сумма «излеченных» и «завершивших лечение» используется в качестве индикатора благоприятного исхода или «успешного лечения». «Излечение», как исход лечения, применим только к случаям легочного ТБ.

3. Безуспешное лечение

- Лечение прекращено или требуется перманентная замена как минимум двух классов противотуберкулезных препаратов вследствие следующих причин:
 - ♦ Отсутствие негативации посева к восьмому месяцу лечения МЛУ-ТБ.
 - ♦ Бактериологическая реверсия на поддерживающей фазе лечения (не менее двух положительных мазков или посевов с интервалом не менее семи дней) после негативации контрольных мазков или посевов.
 - ♦ Устойчивость к инъекционным препаратам второго ряда или фторхинолонам, приобретенная во время лечения.
 - ♦ Клиническое решение о преждевременном прекращении лечения вследствие побочных эффектов терапии. Эту последнюю группу безуспешно лечившихся больных можно указывать отдельно для проведения дальнейшего субанализа.

- Отсутствие негативации или ре-негативации при ухудшении клинической картины может побудить проведение изменений в лекарственной схеме и определение исхода терапии как безуспешное лечение, не дожидаясь истечения восьми месяцев терапии.

4. Умер

- Смерть вследствие любых причин во время лечения МЛУ-ТБ.

5. Пациент потерян для дальнейшего врачебного наблюдения

- Лечение прервано на два и более месяца подряд по любой причине без разрешения врача

6. Результат не оценен

- Результат лечения не оценен.

17.3 Промежуточные показатели мониторинга программы

- **Умершие случаи МЛУ-ТБ, проходившие терапию МЛУ-ТБ:** Число подтвержденных случаев МЛУ-ТБ, которые были зарегистрированы, начали лечение МЛУ-ТБ и умерли по любой из причин к концу 6 месяца/общее число подтвержденных случаев МЛУ-ТБ на лечении МЛУ-ТБ в течение этого периода.
- **Случаи МЛУ-ТБ, прервавшие лечение МЛУ-ТБ:** Число подтвержденных случаев МЛУ-ТБ, которые начали лечение МЛУ-ТБ и прервали его к концу 6 месяца/общее число подтвержденных случаев МЛУ-ТБ, которые начали лечение МЛУ-ТБ в течение этого периода.
- **Случаи МЛУ-ТБ с отрицательным посевом, которые проходят курс лечения МЛУ-ТБ:** Число случаев легочного МЛУ-ТБ, подтвержденного результатами микробиологических исследований, которые были зарегистрированы, начали лечение и имели отрицательный посев на 6-м месяце терапии/общее число зарегистрированных и начавших лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза случаев МЛУ-ТБ, подтвержденных результатами микробиологических исследований за этот период.
- **Случаи МЛУ-ТБ с положительным посевом, находящиеся на лечении МЛУ-ТБ:** Число случаев легочного МЛУ-ТБ, подтвержденных результатами микробиологических исследований, которые были зарегистрированы, начали лечение и имели положительный посев на 6 месяце терапии/общее число зарегистрированных и начавших лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза случаев МЛУ-ТБ с подтвержденными результатами микробиологических исследований за этот период.

17.4 Показатели окончательного результата

Показатели результата лечения

- Доля излеченных больных:

$$\frac{\text{Число подтвержденных случаев ТБ, зарегистрированных как излеченные}}{\text{Общее число подтвержденных случаев ТБ, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Доля больных, завершивших лечение:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как завершившие лечение}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Доля больных с успешным результатом лечения:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как излеченные или завершившие лечение}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Доля больных, потерянных для дальнейшего врачебного наблюдения:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как потерянные для дальнейшего врачебного наблюдения}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Доля смертей:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как умершие}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Доля безуспешного лечения:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как безуспешно лечившиеся}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

Показатели ВИЧ

- Доля больных с известным статусом ВИЧ:

$$\frac{\text{Число больных, зарегистрированных как безуспешно лечившиеся}}{\text{Общее число больных, которым было начато лечение за этот период}}$$

- Показатель сочтанной инфекции ТБ-ВИЧ:

$$\frac{\text{Число ВИЧ-инфицированных больных ТБ}}{\text{(Общее число больных ТБ, которым было начато лечение за этот период, и у которых к концу лечения был известен статус ВИЧ)}}$$

Ссылки

- *Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision* (WHO/HTM/TB/2013.2). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013.

18 Применение новых лекарственных средств из соображений сострадания и программы расширенного доступа к новым противотуберкулезным препаратам

18.1 Новые препараты и терапия

Недавние разработки

- В последние годы проводится значительная научно-исследовательская работа, направленная на разработку новых противотуберкулезных препаратов и более эффективного лечения ТБ.
- Бедаквилин и деламамид стали двумя новыми противотуберкулезными препаратами, в отношении которых был достигнут наибольший прогресс на пути к получению их одобрения, и еще целый ряд препаратов находится в стадии разработки.
- Следует отметить, что бедаквилин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в рамках программы ускоренного получения одобрения, которая позволяет Управлению давать разрешение на применение лекарственного препарата для лечения тяжелого заболевания на основании клинических данных, указывающих на то, что воздействие препарата на суррогатную точку клинической эффективности с достаточно высокой степенью вероятности прогнозирует положительный клинический результат для больного. (Эта программа предоставляет больным возможность получения упрощенного доступа к новым многообещающим препаратам в то время, пока компания-разработчик проводит дополнительные исследования для подтверждения их клинической пользы и безопасности.)
- В недалеком будущем программы смогут применять в лечении два новых противотуберкулезных препарата.
- В дополнение к разработке новых противотуберкулезных препаратов проводится работа в направлении совершенствования терапии ЛУ-ТБ; однако на сегодняшний день эта деятельность не ведется в рамках программ применения новых препаратов из соображений сострадания или

обеспечения расширенного доступа. В будущем эти программы также могли бы иметь положительный эффект для этих направлений работы и включать следующие вопросы:

1. Новые показания для применения существующих препаратов для лечения ТБ: линезолид, клофазимин и более поздние поколения фторхинолонов.
2. Иммуномодуляторы.
3. Новые способы введения лекарственного препарата в организм, например, через небулайзеры или липосомы, которые можно использовать в качестве нано-носителей противотуберкулезных препаратов.

Получение информации о новых противотуберкулезных препаратах

- В ВОЗ работает специальная комиссия по разработке политики в отношении новых лекарственных препаратов: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/newdrugs_taskforce/en/index.html.
- На веб-странице своевременно представляются информация и основные руководящие указания в отношении всех новых разработанных противотуберкулезных препаратов.

18.2 Определение применения незарегистрированного лекарственного средства в связи с исключительными обстоятельствами (из соображений сострадания)/расширенный доступ к лекарственным средствам

Применения незарегистрированного препарата в связи с исключительными обстоятельствами

- Термин относится к применению экспериментального лечения, потенциально спасающего жизнь пациента, страдающего от заболевания, для которого не существует подходящих разрешенных вариантов терапии, и/или не имеющего возможность быть включенным в клиническое испытание. Для многих больных это лечение дает последнюю надежду.
- Обычно в таком случае врач обращается непосредственно к производителю препарата.
- Производитель предоставляет препарат врачу для лечения конкретного пациента, при этом состояние больного должно соответствовать критериям, установленным производителем, обычно на основании отсутствия других вариантов лечения с любой вероятностью успешного исхода.
- Производитель предоставляет рекомендации по применению препарата, но не контролирует его использование или результат терапии.
- Как правило, в стране должны быть собственные правила относительно разрешения применения незарегистрированного препарата в связи с исключительными обстоятельствами.
- Врач отвечает за соблюдение местных правил, таких как те, что касаются импорта препаратов или получения одобрения от Экспертного совета организации.

Расширенный доступ

- Термин относится к программам, сосредоточенным на регистрации групп пациентов для лечения и, таким образом, представляющим собой разновидность клинического исследования.
- Вместо оценки индивидуальных потребностей отдельно взятого пациента, как в случае с применением незарегистрированного препарата в связи с исключительными

обстоятельствами, целевая популяция для зачисления на лечение здесь определена, в нем могут принимать участие только те пациенты, которые отвечают критериям отбора.

- В этих программах делается больший упор на последующее врачебное наблюдение пациентов, чем при использовании механизма применения незарегистрированного препарата в связи с исключительными обстоятельствами, а сбор данных о безопасности препарата и результатах контрольного наблюдения и лечения является правилом.
- Препарат применяется в открытом исследовании (пациент знает, что принимает препарат без контроля плацебо) в соответствии с рекомендациями программы.
- В этой ситуации программы расширенного доступа реализуются в странах, где они зарегистрированы как клинические испытания. Таким образом, доступ к препаратам имеется только у стран, в которых проводится клиническое испытание.

18.3 Программные вопросы

Обязательства и минимальные требования программы

- Применение новых лекарственных средств из соображений сострадания следует рассматривать только в случае наличия возможности для надлежащего ведения больных МЛУ-ТБ: оптимальная схема лечения; клинический, биологический и бактериологический мониторинг; помощь в соблюдении требований лечения и контрольное врачебное наблюдение за пациентами.
- Крайне важно получать результаты ТЛЧ от лаборатории с подтвержденным качеством работы.
- В дополнение к основным компонентам обычного ведения больных МЛУ-ТБ может потребоваться мониторинг применения нового лекарственного средства.
- Важно иметь в наличии систему отчетности для постоянной регистрации любых побочных реакций, которая называется фармаконадзор.
- Не следует добавлять к безуспешно работающей лекарственной схеме один новый противотуберкулезный препарат. Всегда старайтесь добавить, как минимум, два или более новых препарата-компаньона или препараты, которые вероятнее всего окажутся эффективными. В идеале, лекарственная схема с новыми препаратами должна включать четыре эффективных препарата. Кроме этого, необходимо гарантировать бесперебойные поставки препаратов-компаньонов.

Этические вопросы

- Пациент должен быть хорошо информирован о лекарственном средстве, его ожидаемом действии, потенциальных побочных эффектах и возможном влиянии на другие условия или лечение.
- Важно, чтобы больной знал об альтернативах лечения, если таковые имеются, и понимал, что нет гарантии пользы от препарата, получившего предварительное одобрение.
- Любой препарат, не утвержденный регуляторным органом, должен предоставляться больному на безвозмездной основе.
- Больной должен дать письменное согласие на лечение в рамках программы использования новых препаратов в це-

лях сострадания/расширенного доступа к новым препаратам.

Регуляторные органы

- В большинстве стран для лечения людей могут использоваться только препараты, получившие регистрационное удостоверение лекарственного средства от национального регуляторного органа.
- Некоторые национальные регуляторные органы разработали механизмы, облегчающие доступ к новым препаратам, находящимся на разных стадиях их разработки, но до разрешения выводить их на рынок. В этом случае можно обратиться за одобрением нового противотуберкулезного лекарственного препарата, проходящего клиническое испытание, и затем попытаться получить разрешение на импортирование препарата в страну. Для этого часто требуется разрешение от соответствующих национальных регуляторных органов и/или национальных комитетов по этике.

Ссылки

- Caminero JA, ed. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
- *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of TB*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012.
- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. Médecins Sans Frontières and Partners In Health; 2013.

19 Процедуры

19.1 Пункционная биопсия

Общие положения

- Пункционная биопсия – это простой путь получения из лимфатических узлов материала, используемого для диагностики ТБ.
- Для предотвращения инфекции важна тщательная обработка кожи повидон-йодом или хлоргексидином.

Оборудование

- Игла 21 – 23 калибра (можно использовать иглы до 20 калибра).
- Шприц 10 мл.
- Предметные стекла.
- Повидон-йод, стерильная марля, перчатки.

Методика

- Продезинфицируйте поверхность кожи.
- Введите иглу с присоединенным шприцем глубоко в лимфатический узел.
- После вхождения иглы в узел потяните поршень шприца назад для создания вакуума.
- Проведите поступательные движения иглой вперед и назад (не вынимая кончика иглы из лимфоузла для лучшего всасывания материала в шприц).
- Остановите аспирацию после появления крови или иного материала в пластиковой части иглы. Постарайтесь собрать максимально возможный объем материала.
- Ослабьте отрицательное давление перед тем, как вынуть иглу из лимфоузла.
- Не продолжайте забор материала во время изъятия иглы.
- Сразу после завершения процедуры получения материала отсоедините иглу от шприца и положите в бокс для игл.

Исследование

- Собранный материал можно отправить на микроскопию мазка, посев и тест Xpert MTB/RIF.
- В диагностике ТБ и других заболеваний весьма полезными могут оказаться цитологические исследования, если есть возможность их проведения. Для чтения стекол требуется

компетентный специалист с опытом цитологических исследований (не всякое гранулематозное воспаление является ТБ, и для подтверждения ТБ часто требуется дальнейшее окрашивание и исследование).

19.2 Стимулирование мокротоотделения

Общие положения

- Процедура стимулирования мокротоотделения проводится для получения образцов мокроты в ситуациях, когда больные с подозрением на ТБ или с подтвержденным ТБ не могут самостоятельно откашлять мокроту, а также там, где для диагностики и последующего врачебного наблюдения требуется результат бактериологического исследования.
- Для получения образцов процедуру можно проводить дважды в день с временным интервалом не менее 4-х часов.
- Из-за риска бронхоспазма процедуру должен проводить только обученный медицинский персонал, предпочтительно медсестра.
- Стимулирование мокротоотделения – это процедура, приводящая к образованию аэрозолей, поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры инфекционного контроля:
 - Для проведения процедуры необходимо выделить подходящее для этого место – как минимум небольшое помещение с хорошей вентиляцией.
 - Персонал должен использовать респираторы, средства защиты для глаз и нестерильные перчатки.

Необходимый материал

- Маска (респиратор) для оператора и человека, ухаживающего за больным (если есть).
- Защита для глаз и нестерильные перчатки для оператора.
- Кислород (в режиме готовности на случай экстренной помощи).
- Пульсовый оксиметр.
- Форма направления на исследование.
- Спейсер (устройство для синхронизации вдоха) или маска.
- Ингалятор отмеренных доз с салбутамолом.
- Маска, камера и трубки.
- Антибактериальный фильтр.
- Небулайзер (предпочтительно ультразвуковой).
- Стерильный раствор 3% - 6 % хлорида натрия, по возможности охлажденный (для большего раздражающего эффекта).

- Контейнер для сбора мокроты.
- Для детей младше 5 лет, нуждающихся в аспирации носоглотки:
 - аспирационный катетер (7F или 8F).
 - механический аспиратор и контейнер для слизи (если нет в наличии, используйте 50 мл шприц).
 - стерильный раствор 0,9 % хлорида натрия.

Меры инфекционного контроля

- Спейсеры (устройство для синхронизации вдоха) следует стерилизовать после каждого пациента (предпочтительно) или дезинфицировать после каждого пациента путем замачивания в Гексаниосе, по меньшей мере, на 15 минут, затем хорошо промывать и вытирать насухо.
- Все маски, трубки, аспирационные катетеры и шприцы необходимо дезинфицировать 2 % хлором, после чего отправлять на утилизацию отходов.
- Антибактериальные фильтры следует правильно подбирать и заменять для каждого пациента с целью защиты небулайзера, кислородного баллона (если используется) и других аспирационных устройств (если используются).
- После завершения процедуры помещение нужно оставить с открытыми окнами или включенной вытяжной вентиляцией и не пользоваться им, по крайней мере, в течение 30 минут для обеспечения надлежащего проветривания. В это время никто не должен входить в это помещение без респиратора.

Противопоказания

- Пациент не воздерживался от приема пищи в течение двух часов.
- Тяжелая дыхательная недостаточность.
- Насыщение кислородом воздуха в помещении менее 92 процентов.
- Кровотечение: тромбоцитопения, носовые кровотечения или кровотечения из другого источника.
- Сниженное сознание.
- В анамнезе астма значительной степени тяжести или хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей.

Процедура

- Объясните процедуру пациенту и сопровождающему его лицу.
- Усадите пациента.
- Попросите детей старшего возраста прополоскать рот водой.
- Используйте пульсовый оксиметр для получения исходного значения насыщенности кислородом.
- Сделайте два впрыскивания сальбутамола с интервалом 10 секунд. Для всех детей используйте ручное устройство для ингаляций. Подождите 5 минут, прежде чем начать распыление лекарственного средства.
- Приготовьте контейнер для сбора мокроты.
- Наполните небулайзер 5 мл 3 – 6 % гипертонического раствора.
- Наденьте респиратор №95 или FFP2 и выдайте такой же респиратор сопровождающему лицу.
- Оденьте маску небулайзера на лицо пациента.
- Оставьте пациента для ингаляции.
- Как только пациент начнет продуктивно кашлять, остановите процедуру и произведите сбор образца. Будьте особенно внимательны при работе с маленькими детьми. В подходящий момент проведите аспирацию во избежание заглатывания откашлянного содержимого. Если отделения мокроты не происходит, продолжайте процедуру до тех пор, пока резервуар не опустеет (не более 15 минут), затем попытайтесь собрать образец для исследования.
- За пациентом следует наблюдать для выявления возможной дыхательной недостаточности; при появлении сильного кашля или свистящего дыхания процедуру нужно немедленно прекратить.

Носоглоточная аспирация (обычно требуется для детей <5 лет)

- Похлопайте ребенка по грудной клетке в течение 1 – 2 минут.
- Положите ребенка на бок, лицом от оператора.
- При наличии механического аспиратора или устройства для удаления слизи воспользуйтесь ими. Если таковые отсутствуют:
 - Насадите аспирационный катетер на 50-мл шприц.

- Смажьте наконечник катетера лубрикантом.
- Отмерьте расстояние от кончика носа до козелка ушной раковины. Введите аспирационный катетер на эту глубину.
 - При введении и извлечении трубки потяните поршень шприца, чтобы произвести аспирацию.
 - После заполнения шприца воздухом и слизью, отсоедините шприц от аспирационного катетера и выпустите воздух (кончик шприца направлен вверх) таким образом, чтобы в шприце осталась только слизь.
 - Для сбора слизи наберите в шприц 2 мл 0,9 % солевого раствора для промывания, затем опорожните содержимое в контейнер для образца материала.
 - Примите во внимание, что иногда мокрота может не выделяться в течение 24 часов после процедуры. Поэтому, если не удалось сразу собрать хороший образец мокроты, то дети старшего возраста могут взять контейнер для сбора мокроты домой.
 - Всех пациентов следует наблюдать в течение не менее 15 минут после процедуры, чтобы убедиться в отсутствии симптомов дыхательной недостаточности. Проведите повторный замер насыщенности кислородом после проведения процедуры. Дайте кислород, если насыщенность упала ниже 90%.

Возможные побочные реакции. (В любом случае, старайтесь получить образец, только если состояние пациента позволяет это сделать. При возникновении тяжелых побочных реакций не повторяйте процедуру.)

- Приступы кашля (~ 40%): в случае тяжелого приступа прекратите процедуру и дайте больному сальбутамол. Кислород должен быть в наличии для возможной подачи в тяжелых случаях.
- Носовые кровотечения (~ 8 %): прекратите процедуру, постоянно надавливая на среднюю часть носа, пока кровотечение не прекратится. Примите во внимание, что кровь в пробе, взятой с помощью носоглоточной аспирации, - это обычное явление; само по себе это не является побочной реакцией.
- Свистящее дыхание (< 1%): внимательно следите за ребенком. При нарастании свистов прекратите процедуру. В я-

желых случаях дайте больному сальбутамол и кислород.

- Рвота (< 1%): Прекратите процедуру и внимательно наблюдайте за ребенком, пока рвота не прекратится.

19.3 Аспирация желудочного содержимого

Общие положения

- Аспирацию желудочного содержимого можно проводить у детей в случае невозможности спонтанного откашливания мокроты и провоцирования мокротоотделения с использованием гипертонического раствора.
- Поскольку аспирация желудочного содержимого не является процедурой, приводящей к образованию аэрозолей, она несет низкий риск распространения инфекции. При проведении процедуры следует соблюдать обычные меры инфекционного контроля, а сотрудники должны пользоваться респираторами (поскольку процедура может спровоцировать кашель у пациента), средствами защиты для глаз и нестерильными перчатками.
- Аспирацию желудочного содержимого не следует проводить только для мазка, поскольку его результативность будет низкой, не соразмерной инвазивности исследования.

Противопоказания

- Ребенок не воздерживался от приема пищи в течение четырех часов.
- Тромбоцитопения или склонность к кровотечению.

Необходимые материалы

- Нестерильные перчатки
- Назогастральный зонд (10F).
- Шприц 5-30 куб см с соответствующим креплением для назогастрального зонда.
- Лакмусовая бумага.
- Контейнер для образца.
- Формы направления на проведение лабораторного исследования.
- Ручка.
- Стерильная вода или изотонический раствор.
- Раствор бикарбоната натрия (8-ми процентный).
- Спирт/хлоргексидин.

Процедура

- Положите ребенка на спину или на бок.
- Попросите помощника подержать ребенка.

- Измерьте расстояние между носом и животом ребенка для того, чтобы определить глубину вхождения зонда.
- Присоедините шприц к назогастральному зонду.
- Осторожно введите назогастральный зонд через нос в желудок.
- Сделайте забор содержимого желудка (2-5 мл), используя шприц, присоединенный к назогастральному зонду.
- Для проверки правильного положения зонда протестируйте содержимое желудка при помощи лакмусовой бумаги: голубая лакмусовая бумага становится красной в ответ на кислую среду содержимого желудка. Положение зонда также можно проверить, запустив в брюшную полость 3-5 мл воздуха и прослушивая живот через стетоскоп.
- Если аспирации жидкости не происходит, введите 5 - 10 мл стерильной воды или изотонического раствора и постарайтесь повторить аспирацию. В случае безуспешной попытки повторите действие еще раз. Не повторяйте эту процедуру более трех раз.
- Произведите забор содержимого желудка (в идеале не менее 5-10 мл).
- Переместите содержимое из шприца в стерильный контейнер.
- Добавьте к образцу равный объем бикарбоната натрия для нейтрализации кислотного содержимого желудка и предотвращения разрушения туберкулезных палочек.

После процедуры

- Протрите контейнер с образцом спиртом/хлоргексидином для предотвращения перекрестного инфицирования и промаркируйте контейнер.
- Заполните формы запроса на проведение лабораторных исследований.
- Как можно быстрее (в течение четырех часов) отправьте образец в лабораторию в сумке-холодильнике.
- Дайте ребенку его обычную еду.

Ссылки

- *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries.* Médecins Sans Frontières and Partners In Health; 2013.

20. Формы

20.1 Форма регистрации больного для лечения

Форма учета лечения МЛУ-ТБ

I. Демографические данные

Фамилия _____ Имя _____
 Регистрационный номер _____ Медицинское учреждение _____
 Дата рождения _____ Пол: Мужской Женский
 Адрес _____
 Округ _____ Провинция _____
 Номер телефона _____ Телефон отсутствует
 Семейное положение: Женат/замужем Холост/не замужем Имеет партнера Вдовец/вдова
 Разведен(а)/разошел(а) с партнером
 Статус занятости: Работает На пенсии Студент Безработный
 Профессия _____ Образование _____

II. История болезни туберкулезом

Предшествующий эпизод активного ТБ: Да Нет
 Легочный: Да Нет Статус мазка: Положительный (Результат _____) Отрицательный Дата _____
 Статус посева: Положительный (Результат _____) Отрицательный Дата _____
 Внелегочный: Да Нет Локализация _____

Предшествующее лечение ТБ *Результаты лечения: «Излечен», «Лечение завершено», «Безуспешное лечение», «Потерян для дальнейшего врачебного наблюдения», «Результат не оценен»*

	Дата начала (д-н-г)	Дата окончания (д-н-г)	Продолжи- тельность	Режим				Лечебное учреждение	Результат
				Кат. I	Кат. II	Кат. IV	Другой		
1			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
2			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
3			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
4			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
5			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
6			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						
7			m						и ЛЗ бл ПДВН РНО
			d						

Проходил лечение с применением следующих препаратов:
 H R E Z S KM AMK CM OFX MXF LFX ETH CS PAS AMX-CLV LZD CFZ BDQ
 Другой: _____

Дополнительные комментарии:

Форма учета лечения МЛУ-ТБ

Фамилия, имя _____ Регистрационный номер _____

III. Контакты больного ТБ Нет контактов:

Домашние контакты	Родство/связь	Возраст	Лечение ТБ в прошлом? (Да/Нет)	Симптомы активного ТБ? (Да/Нет)	Тестирование Хрет? (Да/Нет)

IV. История болезни

ВИЧ/СПИД Да Нет Судороги, эпилепсия Да Нет

Сахарные диабет Да Нет Сердечно-сосудистое заболевание Да Нет

Хроническая почечная недостаточность Да Нет Психическое расстройство в анамнезе Да Нет

Хронический гепатит или цирроз Да Нет Серьезное недостаточное питание Да Нет

Гастрит Да Нет Другой: _____

V. Лекарственные препараты: Нет

Лекарственный препарат	Показание	Доза	Периодичность	Способ применения	Дата начала	Дата остановки приема	Лечение продолжается
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>

VI. Аллергия или побочные реакции на прием препаратов (лекарственное средство и реакция):

сыпь, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, гепатит

Лекарственный препарат	С	АО	СД	Г	Другой:	З	С	АО	СД	Г	Другой:
Пенициллин											
Сульфамидные препараты											
Н						Хинолоны					
Р						Другой:					
Е						Другой:					

VII. Привычки

Курение в настоящее время: Да Нет _____ упаковок/день, в течение _____ лет Дата последней менструации __/__/__ (д-м-г)

Употребление алкоголя в настоящее время: Да Нет _____ раз/день

Зависимость от наркотических веществ в настоящее время: Да Нет
Наркотическое вещество(а): _____

VIII. История беременности

Беременность в анамнезе Да Нет Число _____

Число беременностей, завершившихся родами _____
Использование контрацептивов: Да Нет

Форма учета лечения МЛУ-ТБ

Фамилия, имя _____ Регистрационный номер _____

IX. Current Presentation

Повышенная температура Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Потеря веса Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Кашель Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Одышка Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
Продолжительность (мес.) _____	На (кг) _____ Нормальный вес _____	Продолжительность (мес.) _____ Кровохарканье Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	

Другие симптомы:

X. Врачебный осмотр

АД _____/_____	Норма	Отклонение от нормы	Комментарии
Пульс _____/мин			
Температура _____°C			
ЧДД _____/мин			
Вес _____ кг			
Рост _____ см			
Функциональное состояние: Способен работать Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Амбулаторное леч. Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Прикованный к постели Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
	Голова, уши, глаза, нос, горло		
	Лимфатические узлы		
	Сердце		
	Легкие		
	Живот		
	Кожный покров		
	Мочеполовая система		
	Костно-мышечная система		
	Неврологические проявления		
	Конечности		
	Другое		

XI Лабораторные результаты

Антигена ВИЧ: Положительный Отрицательный Дата _____ ХГЧ: Положительный Отрицательный Дата _____

Калий	Магний	Кальций	Креатинин	Клиренс креатинина
Дата	Дата	Дата	Дата	Дата
Дата	Дата	Дата	Дата	Дата

АЛТ (СГПТ)	АСТ (СГОТ)	Билирубин	Альбумин	Глюкоза
Дата	Дата	Дата	Дата	Дата
Дата	Дата	Дата	Дата	Дата

Лейкоциты	Гематокрит	Тромбоциты	CD4
Дата	Дата	Дата	Дата
Дата	Дата	Дата	Дата

Другие результаты:

Форма учета лечения МЛУ-ТБ

Фамилия, имя _____ Регистрационный номер _____

XII. Микробиологические исследования

Результаты теста GeneXpert MTB/RIF

Дата сбора образца (д-м-г)	Результат МТВ			Результат устойчивости к RIF		
	ТБ выявлен	ТБ не выявлен	Ошибка или недостоверный результат	Устойчивость выявлена	Устойчивость не выявлена	Неопределенный результат

Результаты традиционного тестирования на лекарственную чувствительность

Лаборатория	Дата (д-м-г)	Образец №	H	R	E	Z	S	Km	Sm	Lfx	Cs	Eth	ПАКК		

XIII. Рентгенограмма органов грудной клетки Дата _____ (д-м-г)

Верхняя правая доля

- Полость распада
- Фиброз
- Легочный инфильтрат
- Пневмоторакс
- Плевральный выпот
- Милиарный ТБ
- Лимфаденопатия
- Другое _____

Средняя правая доля

- Полость распада
- Фиброз
- Легочный инфильтрат
- Пневмоторакс
- Плевральный выпот
- Милиарный ТБ
- Лимфаденопатия
- Другое _____

Нижняя правая доля

- Полость распада
- Фиброз
- Легочный инфильтрат
- Пневмоторакс
- Плевральный выпот
- Милиарный ТБ
- Лимфаденопатия
- Другое _____

Верхняя левая доля

- Полость распада
- Фиброз
- Легочный инфильтрат
- Пневмоторакс
- Плевральный выпот
- Милиарный ТБ
- Лимфаденопатия
- Другое _____

Нижняя левая доля

- Полость распада
- Фиброз
- Легочный инфильтрат
- Пневмоторакс
- Плевральный выпот
- Милиарный ТБ
- Лимфаденопатия
- Другое _____

XIV. Электrokардиограмма Дата _____ (д-м-г) ЧСС _____ QT c интервал _____

Примечание: $QT_c = QT / \sqrt{60 - ЧСС}$

XV. Другие диагностические исследования

Форма учета лечения МЛУ-ТБ

Фамилия, имя _____ Регистрационный номер _____

XVI. Оценка и план

Регистрационная группа	Отметить галочкой
Новый	
Ранее леченный – рецидив	
Ранее леченный – лечение после безуспешного курса	
Ранее леченный – лечение после того, как больной оказался потерянным для дальнейшего врачебного наблюдения	
Ранее леченный – другой	
История предшествующего лечения ТБ неизвестна	

XVI. Рекомендации по предлагаемой лекарственной схеме и дозам препаратов

Новые лекарственные средства, назначенные во время этого посещения врача (первыми перечислить противотуберкулезные препараты)	Доза	Периодичность	Способ применения	Дата начала	Показание

Рекомендации по дозировке противотуберкулезных препаратов

Лекарственный препарат	Дневная доза в мг (из расчета на вес больного в кг)		
	35-50 кг	51-70 кг	>70 кг (макс. доза)
Группа 1			
Этамбутол (25 мг/кг)	1250	1750	1750
Пиразинамид (30-40 мг/кг)	1000-175	1750	2000-2500
Группа 2			
Канамидин (15-20 мг/кг)	500 -750	1000	1000
Амикацин (15-20 мг/кг)	500 -750	1000	1000
Капреомицин (15-20 мг/кг)	500 -750	1000	1000
Группа 3			
Левофлоксацин	750	750-1000	1000
Моксифлоксацин	400	400	400
Группа 4			
Этионамид (15-20 мг/кг)	500	750	1000
Циклосерин (15 мг/кг)	500	750	1000
Пара-аминосалициловая кислота	8000	8000	8000
Группа 5			
Бедажкилин	400 мг/день в течение первых двух недель, затем 200 мг три раза в неделю		
Линезолид	600	600	600
Амоксициллин/Клавулановая кислота	2600	2600	2600
Клофазимин	200	200	200

Подпись врача _____

Имя врача (печатными буквами) _____

Дата _____ (д-м-г)

20.2 Форма контрольного наблюдения

Форма ежемесячного контрольного наблюдения за лечением МЛУ-ТБ Месяц _____ Дата ____/____/____

Фамилия, имя _____

Регистрационный номер _____

I. I. Описание случая

Жар Да Нет Другие симптомы: _____
 Потеря веса Да Нет
 Кашель Да Нет
 Кровохарканье Да Нет
 Одышка Да Нет

Легочный ТБ Да Нет
 Внелегочный ТБ Да Нет
 ТБ-ВИЧ Да Нет

Указать все новые события или изменения в ранее существовавших состояниях с момента последней беседы						
Событие	Дата начала	Дата разрешения состояния	Результат [§]	Тяжесть [‡]	Серьезность ^{&}	Повторное назначение препарата ^У

§ Результат

B1 Восстановился/ситуация разрешилась
 B2 Восстановление пациента/разрешение ситуации
 O Восстановился с осложнениями
 H Восстановления/разрешения не произошло
 У Умер
 PH Результат неизвестен

‡ Тяжесть

1 Умеренная
 2 Средняя
 3 Тяжелая

& Серьезность

H Не серьезное событие
 Г Госпитализация
 И Постоянная инвалидность
 PR Порок развития
 УЖ Угроза жизни
 С Смерть

У Повторные назначения препаратов

1 Без повторного назначения препарата
 2 Повторное возникновение события
 3 Без повторного возникновения события
 4 Результат неизвестен

Побочный эффект	Вопрос, который следует задать пациенту	Ответ пациента	Предпринятое действие
Потеря слуха	У вас проблемы со слухом?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Звон/ шум в ушах и головокружение	У вас бывает звон в ушах или головокружение?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Тошнота	У вас была тошнота на прошлой неделе?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Рвота	У вас была рвота в прошлом месяце?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
	У вас была рвота после приема лекарства?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Диарея	У вас была диарея в прошлом месяце?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Боль в животе	У вас была боль в животе?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
	У вас был черный стул или рвота с кровью?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Анорексия	У вас плохой аппетит?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Нейропатия	У вас бывает боль и жжение в ногах?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Низкий уровень калия	У вас сводит ноги?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
	Вы чувствуете слабость?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Депрессия	Вы испытываете грусть?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
	Бывают ли у вас мысли о самоубийстве?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Тревожное состояние	Испытываете ли вы чувство тревоги или обеспокоенности?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Психоз	Слышите ли вы голоса или видите то, чего может не быть на самом деле?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Гепатит	Вы замечали пожелтение склер или кожи?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Аллергия	У вас есть сыпь?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	
Боль в суставах	У вас болят суставы?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	

Фамилия, имя _____ Регистрационный номер _____

II. Сочетанные заболевания/состояния

Диабет Да Нет Хроническая болезнь почек Да Нет Хроническая болезнь печени Да Нет

Беременность Да Нет Неопределенно

Дата последней менструации: _____ или расчетный период текущей беременности _____

Кормление грудью Да Нет

III. Отслеживание контактов

Члены семьи с высокой температурой, потерей веса, кашлем, одышкой : Да Нет

Связь/родство: _____

IV. Социально-экономические вопросы

Социально-экономические проблемы, которые могут привести к прерыванию лечения: Да Нет

Комментарии:

V. Врачебный осмотр

Темп _____ °C АД ____/____ Пульс ____/мин ЧДД ____/мин Вес ____ кг Рост ____ см

Результаты врачебного осмотра в норме: Да Нет

Выявленные отклонения от нормы:

VI. Лабораторные результаты

Калий		Магний		Кальций		Креатинин		Клиренс креатинина	
Дата		Дата		Дата		Дата		Дата	
Дата		Дата		Дата		Дата		Дата	

АЛТ (СГПТ)		АСТ (СГОТ)		Билирубин		Альбумин		Глюкоза	
Дата		Дата		Дата		Дата		Дата	
Дата		Дата		Дата		Дата		Дата	

Лейкоциты		Гематокрит		Тромбоциты		CD4	
Дата		Дата		Дата		Дата	
Дата		Дата		Дата		Дата	

Самый недавний мазок мокроты: Дата _____ Отрицательный Положительный (Результат _____)

Самый недавний посев мокроты: Дата _____ Отрицательный Положительный (Результат _____)

VII. Электрокардиограмма Дата _____ (день-месяц-год) Частота сердечных сокращений _____ QTc интервал _____

Примечание: QT = QT / √(60 / частота сердечных сокращений)

