



**ЗАГАД**

30.05.2017 № 601

г. Мінск

**ПРИКАЗ**

г. Минск

О применении клинического руководства  
в противотуберкулезной работе

На основании Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики от 11 августа 2011 г. № 360», пункта 5.3 Грантового соглашения, подписанного между Глобальным Фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией и Правительством Республики Беларусь 27 ноября 2015 г. и в рамках реализации Проекта Глобального Фонда № 2/15/000785 «Обеспечение всеобщего доступа к ускоренной лабораторной диагностике лекарственно устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) и всеобщего охвата пациентов с ЛУ-ТБ качественным лечением»,

**ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Утвердить Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм (далее – Руководство) согласно приложению к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений (главного управления) здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям организаций здравоохранения, подчиненных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить выполнение Руководства в подчиненных организациях здравоохранения.

3. Директору государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» Гуревичу Г.Л., директору государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» Сачек М.М. на основании Руководства разработать до 1 сентября 2017 года проект постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь об утверждении клинических

протоколов по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм.

4. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 августа 2012 года № 939 «Об утверждении клинического руководства по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм».

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра здравоохранения Республики Беларусь Пиневича Д.Л.

Министр



В.А.Малашко

Приложение  
к приказу  
Министерства  
здравоохранения  
Республики Беларусь  
30 . 05 . 2017г. № 607

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕГО  
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ

2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение .....	6
1.1 Общая информация .....	6
1.2 Стратегия ВОЗ «Положить конец эпидемии ТБ» .....	7
1.3 Возникновение и профилактика лекарственной устойчивости	8
1.4 Организация и управление программой по лечению ТБ .....	9
2. Регистрация случаев и результатов лечения ТБ .....	11
2.1 Основные определения .....	11
2.2 Определение локализации ТБ .....	11
2.3 Регистрационные группы пациентов .....	12
2.4 Классификация, основанная на ВИЧ-статусе .....	13
2.5 Классификация по методам определения лекарственной устойчивости .....	14
2.6 Стандартные определения результатов лечения .....	15
2.6.1 Определение результатов лечения пациентов с ЛЧ-ТБ, монорезистентным и полирезистентным ТБ, за исключением РУ-ТБ .....	15
2.6.2 Определение результатов лечения пациентов с РУ-ТБ ...	16
2.7 Когортный анализ .....	17
3. Выявление и диагностика случаев заболевания .....	17
3.1 Общее представление о видах микобактерий и методах лабораторной диагностики ТБ .....	17
3.1.1 Виды микобактерий .....	17
3.1.2 Микроскопия .....	18
3.1.3 Посев .....	18
3.1.4 Идентификация МБТ .....	19
3.1.5 Молекулярно-генетические исследования .....	19
3.1.6 Определение ТЛЧ фенотипическими методами .....	19
3.2 Организация лабораторной сети .....	20
3.3 Выявление случаев заболевания .....	22
4. Лечение туберкулеза .....	24
4.1 Начальное обследование пациента .....	24
4.2 Основные принципы химиотерапии ТБ .....	25
4.3 Лечение ЛЧ-ТБ .....	26
4.3.1 Режимы лечения .....	26
4.3.2 Комбинированные ПТЛС с фиксированными дозами .....	26
4.3.3 Мониторинг лечения пациентов с ЛЧ-ТБ .....	27
4.4 Химиотерапия с моно- и полирезистентностью МБТ .....	28
4.5 Лечение устойчивого к рифампицину ТБ .....	28
4.5.1 Классификация ПТЛС, используемых для лечения РУ-ТБ	29
4.5.1.1 Группа А. Фторхинолоны .....	29

4.5.1.2	Группа В. Инъекционные ПТЛС второго ряда .....	30
4.5.1.3	Группа С. Другие основные ПТЛС второго ряда .....	30
4.5.1.4	Группа Д. Дополнительные ПТЛС .....	31
4.5.2	Роль ТЛЧ в назначении лечения .....	33
4.6	Схема лечения РУ-ТБ .....	33
4.6.1	Основные принципы лечения РУ-ТБ .....	33
4.6.2	Мониторинг лечения пациентов с РУ-ТБ .....	36
4.7	Лечение пациентов с клинически установленным РУ-ТБ .....	38
4.8	Внелегочный ТБ .....	38
4.9	Хирургическое вмешательство при лечении ЛУ-ТБ .....	39
4.9.1	Показания для хирургического вмешательства при лечении ЛУ-ТБ .....	39
4.9.2	Применение хирургических методов лечения у пациентов с туберкулезом на паллиативном лечении .....	41
4.10	Вспомогательная терапия при ТБ .....	42
4.10.1	Кортикостероиды .....	42
4.10.2	Лечебное питание, витамины и минеральные добавки ..	42
4.11	Укороченный режим лечения МЛУ-ТБ .....	43
4.12	Наблюдение после удачного завершения лечения РУ-ТБ .....	44
5.	ТБ у детей .....	44
5.1	Общие понятия .....	44
5.2	Диагноз ТБ у детей .....	45
5.2.1	Тщательное изучение анамнеза .....	46
5.2.2	Физикальное обследование .....	47
5.2.3	Туберкулиновая кожная проба .....	47
5.2.4	Бактериологическое подтверждение диагноза .....	48
5.2.5	Исследования, проводимые при подозрении на ЛТБ и ВТБ .....	48
5.3	Лечение ТБ у детей .....	49
5.3.1	Лечение ЛЧ-ТБ у детей .....	49
5.3.2	Лечение РУ-ТБ у детей .....	50
6.	Лечение ТБ в особых ситуациях .....	51
6.1	Беременность .....	51
6.2	Грудное вскармливание .....	52
6.3	Контрацепция .....	52
6.4	Сахарный диабет .....	53
6.5	Почечная недостаточность .....	54
6.6	Нарушения функции печени и гепатит .....	55
6.7	Судорожные расстройства .....	56
6.8	Психические расстройства .....	57
6.9	Зависимость от алкоголя и/или наркотических веществ .....	57
7.	ТБ и ВИЧ-инфекция .....	58

7.1 Мероприятия по сотрудничеству для контроля ТБ и ВИЧ .....	58
7.2 Лечение ко-инфекции ВИЧ/ТБ .....	59
7.3 Взаимодействие ЛС, применяемых в лечении ВИЧ и ТБ .....	60
8. Фармаконадзор .....	60
8.1 Основные определения, используемые в фармаконадзоре .....	61
8.2 Что и как мониторировать .....	63
9. Организация лечения ТБ .....	64
9.1 Госпитализация .....	64
9.2 Амбулаторное лечение .....	66
9.3 Порядок допуска на работу и учебу лиц, переболевших ТБ .....	67
9.4 Поддержка приверженности к лечению .....	67
10. Врачебная тактика при неудачном исходе лечения. Паллиативное лечение .....	68
10.1 Показания к приостановлению лечения .....	68
10.2 Подход к отмене терапии .....	69
10.3 Поддерживающее лечение и лечение на финальном этапе жизни пациентов, в отношении которых все возможности лечения ТБ оказались неэффективными .....	70
11. Управление ТБ в системе исполнения уголовного наказания .....	72
Приложение 1. Памятка по контролируемому лечению пациентов с ТБ .....	73
Приложение 2. Суточные дозы ПТЛС для взрослых .....	74
Приложение 3. Суточные дозы ПТЛС для детей .....	75
Приложение 4. Инструкция по применения бедаквилина .....	77
Приложение 5. Инструкция по применения деламанида .....	85
Приложение 6. Дополнительные методы диагностики, мониторинга и лечения пациентов с ВТБ .....	93
Приложение 7. Потенциальные перекрестные и аддитивные профили токсичности АРТ и противотуберкулезной терапии .....	96
Приложение 8. Образец рамочного контракта с пациентом с ТБ .....	99
Приложение 9. Образец рамочного контракта с пациентом с РУ-ТБ ...	100
Приложение 10. Информированное согласие пациента на лечение новыми ПТЛС .....	101
Приложение 11. Правила сбора и транспортировки биологического материала .....	103
Приложение 12. Методы, рекомендуемые ВОЗ для диагностики ТБ и применяемые в Республике Беларусь .....	106
Примечание 13. Критические концентрации для ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда .....	108
Приложение 14. Управление человеческими ресурсами в лабораторной сети .....	109
Приложение 15. Основные виды нежелательных реакций и	

мероприятия по их купированию .....	110
Приложение 16. Лекарственные средства для купирования нежелательных реакций ПТЛС .....	119
Приложение 17. Форма № 089-1/у .....	122
Приложение 18. Журнал регистрации пациентов на лечении ПТЛС первого ряда .....	124
Приложение 19. Журнал регистрации пациентов на лечении ПТЛС второго ряда .....	126
Приложение 20. Форма № 081-2/у. Карта лечения пациента с РУ-ТБ ...	130
Приложение 21. Форма № 081-2/у. Карта лечения пациента с ЛЧ-ТБ ...	134
Список используемых сокращений .....	136

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Туберкулез (ТБ) по-прежнему представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в странах Европейского региона Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). По последним оценкам, в 2015 г. в регионе было зарегистрировано около 323,000 (36 на 100 тыс. населения) новых случаев и рецидивов ТБ и 32,000 (3,5 на 100 тыс. населения) смертей, главным образом в странах Восточной и Центральной Европы. Последние 15 лет число новых случаев ТБ снижалось в среднем на 4,5% в год, но проблема ТБ по-прежнему остается высокоприоритетной.

ТБ в регионе все труднее поддается лечению. Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76%, а пациентов, проходящих повторное лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ - 63%.

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС), и в частности выявление случаев заболевания ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ) определяется как ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), которые являются устойчивыми к изониазиду и рифампицину, т.е. основным двум ПТЛС первого ряда.

Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2020 гг. целевого показателя в 75%. Лишь 49% пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены.

ТБ является ведущей причиной смерти лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и распространенность этого смертоносного сочетания в регионе растет. Процентная доля ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ выросла с 3,4% в 2008 г. до 8,4% в 2015 г.

ТБ в Республике Беларусь в последние два десятилетия продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. С 2005 по 2016 гг. уровень заболеваемости ТБ снизился с 51,1 до 34,1 на 100 тыс. населения, уровень смертности – с 12,1 до 3,4 на 100 тыс. населения. Несмотря на положительную динамику эпидемических показателей, заболеваемость ТБ в Беларуси все еще выше средних показателей по Европейскому региону ВОЗ.



Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 87%, а пациентов, повторно проходящих лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ - 71%, что значительно выше средних показателей по Европейскому региону ВОЗ.

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ в 2015 г. показатель МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 37%, а среди ранее проходивших лечение – 69%. Из пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, лишь чуть больше половины (54%) были успешно пролечены.

Из года в год возрастает число случаев ассоциированного с ВИЧ ТБ (ТБ/ВИЧ): кумулятивное число ТБ/ВИЧ составило на 1 января 2017 г. 3150 человек (на 1 января 2005 г. – 222), а среди заболевших ТБ в 2016 году 8,7% имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию.

В Республике Беларусь проблема ТБ находится на постоянном контроле государства. Основным направлением деятельности противотуберкулезной службы на срок до 2020 г. является реализация подпрограммы «Туберкулез» государственной программы «Демографическая безопасность, здоровье населения Республики Беларусь» на 2016-2020 гг., главным приоритетом которой является борьба с МЛУ-ТБ. Кроме того, дополнительно к государственным финансовым средствам в Республику были привлечены финансовые ресурсы Глобального Фонда для борьбы с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), ТБ и малярией, текущий грант которого охватывает период 2016-2018 гг. и направлен на усиление мероприятий в рамках действующей Государственной Программы.

Данное руководство отражает современные и основанные на принципах доказательной медицины знания о выявлении, лечении и профилактике ТБ, в том числе устойчивого к рифампицину ТБ (РУ-ТБ). Рекомендации, составленные с учетом мнений ведущих специалистов, должны выполняться всеми противотуберкулезными организациями и приниматься в качестве основного программного документа.

## 1.2. СТРАТЕГИЯ ВОЗ «ПОЛОЖИТЬ КОНЕЦ ЭПИДЕМИИ ТБ»

Стратегия ВОЗ по контролю ТБ периодически обновляется и усиливается. Стратегию ДОТС (Directly Observed Treatment Short-course, строго контролируемое лечение коротким курсом химиотерапии) заменила стратегия «СТОП-ТБ» («Stop-TB», «Остановить туберкулез»), рассчитанная на 2006-2015 гг. Следующая и действующая ныне стратегия называется «Положить конец эпидемии ТБ» («Eliminate TB»). Основным видением данной стратегии является мир без ТБ (менее 1 случая ТБ на 100 тыс. населения) к 2050-му году. Промежуточной целью является

сокращение случаев смерти от ТБ на 75%, сокращение заболевания ТБ на 50% и ликвидация катастрофических экономических издержек для пациентов с ТБ и членов их семей к 2025-му году. Целью на 2035-й год является сокращение случаев смерти от ТБ на 95% (по сравнению с 2015 г.) и сокращение заболевания ТБ на 90% ( $\leq 10$  на 100 тыс. населения). Для выполнения этой задачи потребуется сделать лечение менее дорогостоящим и обеспечить финансовые механизмы социальной защиты для снижения медицинских и немедицинских расходов, а также компенсации потерянного дохода.

Основными принципами стратегии являются:

- Приверженность государства, а также должный мониторинг и оценка;
- Сотрудничество с организациями гражданского общества и общинами;
- Защита и пропаганда прав человека, этики и равенства;
- Адаптация стратегии и целей на уровне стран.

Основными компонентами стратегии являются:

1. Интегрированное и направленное на пациента лечение ТБ:

- A. Ранняя диагностика ТБ, включая обеспечение универсального доступа к тестированию лекарственной чувствительности (ТЛЧ), систематический скрининг контактов и групп высокого риска.
- B. Лечение всех пациентов с ТБ и поддержка пациентов.
- C. Сотрудничество программ по ТБ и ВИЧ и ведение сопутствующих заболеваний.
- D. Профилактическое лечение ТБ в группах риска и вакцинация.

2. Сильная политика и поддерживающие системы.

- A. Политическая приверженность, обеспечивающая адекватные ресурсы для борьбы с ТБ.
- B. Привлечение общин, гражданского общества, государственных и частных поставщиков услуг.
- C. Универсальный доступ к выявлению и регистрации заболевания ТБ, качественным ПТЛС и инфекционному контролю.
- D. Социальная защита, борьба с детерминантами ТБ.

3. Интенсификация исследований и инноваций.

- A. Открытие, разработка и быстрое внедрение новых средств, практических мер и стратегий.
- B. Исследования для оптимизации вклада и пропаганда инноваций.

### 1.3 ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Известны два основных вида устойчивости МБТ к ПТЛС: первичная устойчивость и приобретенная устойчивость (вторичная).

**Первичная устойчивость** означает, что пациент изначально инфицирован лекарственно-устойчивым (ЛУ) штаммом МБТ.

**Приобретенная устойчивость** появляется у ранее леченого пациента и является результатом неадекватного и/или незавершенного лечения пациента, в результате чего штаммы МБТ подвергаются мутации и последующей селекции.

Таблица 1 - Факторы, способствующие развитию лекарственной устойчивости МБТ

Поставщики медицинских услуг	Менеджмент ПТЛС	Пациенты
Плохая организация или финансирование программ борьбы с ТБ Плохое обучение Отсутствие протоколов лечения Несоответствующие международным стандартам руководства и протоколы лечения Несоблюдение протоколов лечения Поздняя диагностика ЛУ Отсутствие преемственности в проведении ХТ ТБ Отсутствие мониторинга ХТ	Плохое качество Недоступность определенных ПТЛС (отсутствие на аптечном складе или нарушения поставки) Свободная продажа ПТЛС в аптечной сети Плохие условия хранения Неправильная дозировка или неверные сочетания	Побочные эффекты Низкая приверженность лечению (или дефекты DOTS) Стигматизация Наркотическая зависимость Отсутствие транспортной связи Нарушения всасывания ПТЛС Недостаток информации Низкий уровень жизни

Выделены пять основных путей для предотвращения возникновения и распространения ТБ, устойчивого к ПТЛС:

1. Раннее выявление и качественное лечение ЛЧ-ТБ;
2. Раннее выявление и качественное лечение ЛУ-ТБ;
3. Эффективное выполнение мер инфекционного контроля;
4. Усиление системы здравоохранения;
5. Учет факторов риска и социальных детерминант.

#### 1.4 ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОГРАММОЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТБ

Координация противотуберкулезных мероприятий осуществляется на следующих уровнях:

**Национальный уровень:** Государственные программы утверждаются Постановлениями Совета Министров, ход выполнения программ ежегодно рассматривается в Совете Министров, заказчиком и координатором программ является Министерство Здравоохранения (МЗ) Республики Беларусь;

**Местная система здравоохранения:** региональные управления здравоохранения имеют планы выполнения Государственных программ, а

также ежегодные планы мероприятий по борьбе с ТБ, при областных исполнительных комитетах функционируют межведомственные советы по ТБ;

**Общественный уровень:** в реализации противотуберкулезных мероприятий участвуют Белорусское общество Красного Креста, другие общественные организации.

**Пенитенциарный сектор:** Министерство внутренних дел (МВД) является соисполнителем Государственных программ по ТБ;

**Международный уровень:** выполняется двухгодичный план сотрудничества между МЗ Республики Беларусь и Европейским региональным бюро ВОЗ, отдельным разделом в котором выделены вопросы ТБ; на регулярной основе Республику посещают консультанты ВОЗ, Комитета Зеленого Света и других международных организаций по различным аспектам оказания противотуберкулезной помощи как в рамках миссий, так и для проведения учебных семинаров.

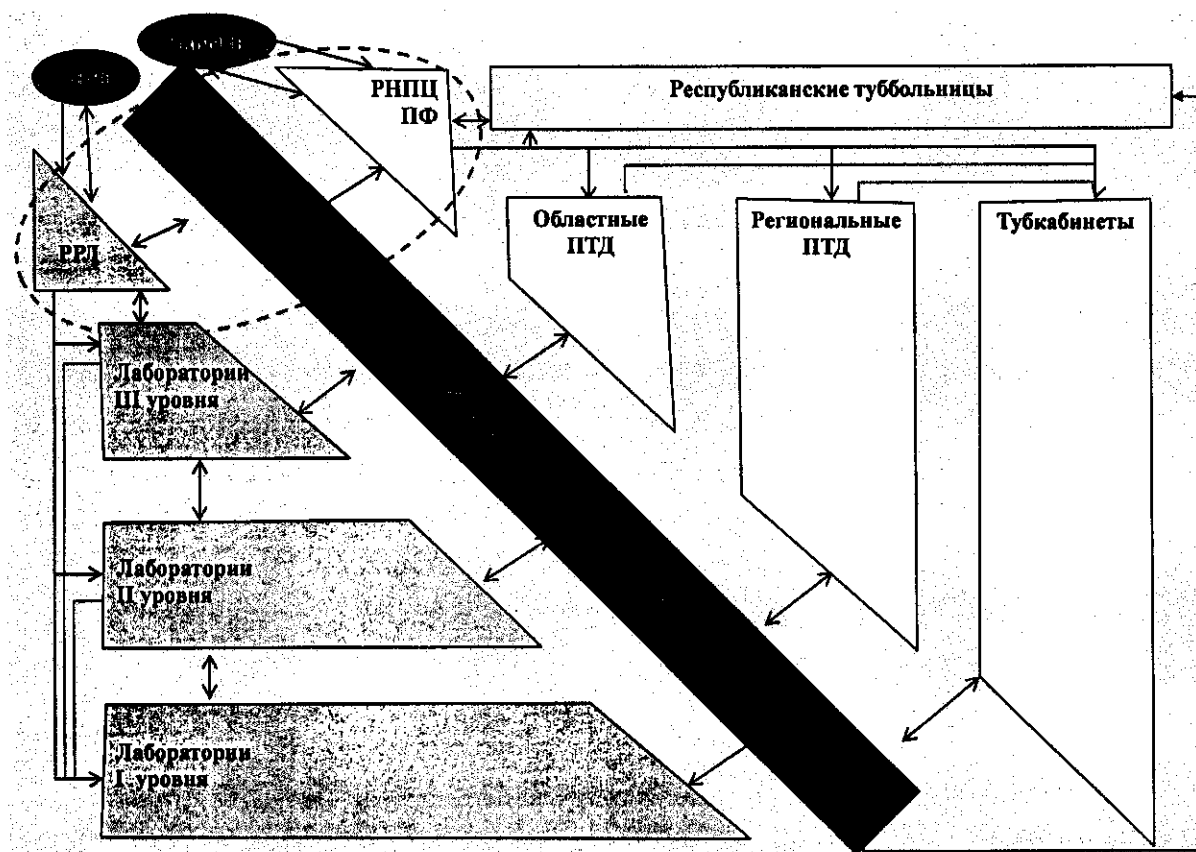


Рис. 1 - Схематическая структура противотуберкулезной службы

ПТД - противотуберкулезный диспансер; РРЛ - республиканская референс-лаборатория; РНПЦ ПФ - Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; СНРЛ - супранациональная референс-лаборатория

## 2. РЕГИСТРАЦИЯ СЛУЧАЕВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

### 2.1 ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "**предполагаемый ТБ**" относится к пациенту с симптомами или признаками, указывающими на ТБ без бактериологического и/или морфологического подтверждения – (ранее - пациент "с подозрением на ТБ").

**Случай ТБ с бактериологическим подтверждением** – это случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат как минимум одного из следующих методов: микроскопии мазка, посева или быстрых молекулярно-генетических диагностических исследований (таких как Xpert MTB/RIF или LPA). Разработанный алгоритм позволяет отличить нетуберкулезные микобактерии (НТМ) от ТБ.

**Случай ТБ с клинически установленным диагнозом** – это случай, не отвечающий критериям случая ТБ с бактериологическим подтверждением, но при котором врач поставил диагноз ТБ и принял решение о назначении полного курса противотуберкулезного лечения. Это определение включает случаи, диагностированные на основании патологии, выявленной при рентгенологическом исследовании или на основании результатов гистологического исследования, указывающих на наличие заболевания, а также случаи внелегочного ТБ (ВТБ) без лабораторного подтверждения.

Случаи с клинически установленным диагнозом, которые впоследствии (до или после начала лечения) подтверждаются положительными результатами бактериологических исследований, должны быть переведены в категорию случаев с бактериологическим подтверждением.

Случаи ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом также классифицируются в зависимости от:

- локализации ТБ процесса;
- истории предшествующего лечения;
- лекарственной устойчивости;
- ВИЧ-статуса.

### 2.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ТБ

Рекомендуемые схемы лечения для ЛУ-ТБ похожи независимо от локализации туберкулезного процесса. Определение локализации ТБ имеет значение для целей регистрации и учета.

**ТБ легких (ЛТБ)** относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева.

*Миллиарный ТБ* классифицируется как ЛТБ, поскольку при этой форме заболевания поражения локализуются преимущественно в легких.

**Внелегочная форма ТБ (ВТБ)** относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или клинически установленным диагнозом с локализацией процесса не в легких, а в других органах (например, плевра, лимфатические узлы, органы пищеварительной системы, мочеполового тракта, кожа, суставы, кости, оболочки головного мозга).

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

Пациент, страдающий **одновременно легочным и внелегочным ТБ**, должен быть классифицирован как случай ЛТБ.

### 2.3 РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

*На данный момент классификация по клиническим категориям I-IV упрощена.*

Пациенты должны входить в регистрационную группу, основанную на истории их предыдущего противотуберкулезного лечения, на момент, когда происходил забор биологического материала, результат исследования которого используется для подтверждения ТБ.

**Впервые выявленные пациенты.** Пациенты, никогда ранее не лечились от ТБ или получали ПТЛС в течение менее одного месяца.

**Пациенты, ранее проходившие лечение.** Пациенты в прошлом получали лечение ПТЛС в течение одного месяца или более. Классификация данных пациентов проводится по результатам самого последнего курса лечения **следующим** образом:

- **Пациенты с рецидивом заболевания.** Пациенты, которые ранее получали противотуберкулезное лечение и по завершении последнего курса терапии были признаны *излеченными* или *завершившими лечение*, но в настоящее время у них диагностирован повторный эпизод ТБ с обнаружением возбудителя туберкулеза. Это может быть подлинный рецидив или новый эпизод ТБ в результате реинфекции.

- **Пациенты на лечении после неэффективного курса терапии** – это пациенты, получавшие лечение от ТБ ранее, но по окончании последнего курса терапии их лечение *оказалось неэффективным (не произошло прекращения бактериовыделения, либо бактериовыделение возобновилось)*.

**Для пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом – (РУ-ТБ) лечение после неэффективного курса терапии также подразделяется на:**

- **Лечение после безуспешного лечения ПТЛС первого ряда.** Пациент, который получил лечение ПТЛС первого ряда с безуспешным результатом.

- **Лечение после безуспешного лечения ПТЛС второго ряда.** Пациент, который получил лечение ПТЛС второго ряда с безуспешным результатом.

- лечение после первого неэффективного курса.

- лечение после повторного неэффективного курса.

- **Пациенты на лечении после того, как они были потеряны для последующего наблюдения** – это пациенты, получавшие противотуберкулезное лечение, но по окончании последнего курса терапии были признаны потерянными для последующего наблюдения (ранее эти пациенты были известны как пациенты на лечении после отрыва).

- **Другие ранее леченые пациенты** – это пациенты, получавшие противотуберкулезное лечение, но результат лечения по окончании последнего курса терапии не известен или не подтвержден документально.

*Впервые выявленные пациенты и рецидивы относятся к новым случаям.*

**Переведенные пациенты** – пациенты, переведенные из других районов или регистров со стандартными документами, но результат лечения которых необходимо передать туда, где пациент был изначально зарегистрирован.

При регистрации на лечение ПТЛС второго ряда пациент РУ-ТБ считается новым, даже если пациент получил более одного месяца лечения ПТЛС первого ряда до получения результатов ТЛЧ при условии, что забор материала для ТЛЧ проведен в течение одного месяца после начала лечения.

Если в течение лечения ПТЛС первого ряда выявляется РУ-ТБ, то при условии, что пациенту безотлагательно будет назначен курс ПТЛС второго ряда, результат лечения не должен автоматически регистрироваться как безуспешное лечение ПТЛС первого ряда. Результат лечения данным курсом будет отмечен в когорте РУ-ТБ.

#### 2.4. КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСНОВАННАЯ НА ВИЧ-СТАТУСЕ

**Пациенты с ТБ и положительным результатом тестирования на ВИЧ.** Пациенты с ТБ (подтвержденные бактериологическими методами или клинически установленные случаи) и положительным результатом тестирования на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ, или с документальным подтверждением включения в реестр по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции.

**Пациенты с ТБ и отрицательным результатом тестирования на ВИЧ.** Пациенты с ТБ (подтвержденные бактериологическими методами или клинически установленные случаи) и документально подтвержденным отрицательным результатом тестирования на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ.

**Пациенты с ТБ и неизвестным ВИЧ-статусом.** Пациенты с ТБ, которые не имеют документально подтвержденного результата тестирования на ВИЧ. Если впоследствии ВИЧ-статус будет определен, необходимо повторно классифицировать случай в соответствии с результатами тестирования на ВИЧ.

## 2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕТОДАМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

ЛУ-ТБ подтверждается лабораторными исследованиями.

**Фенотипическое исследование** основано на том, что МБТ культивируют в питательной среде в присутствии одного или более ПТЛС.

**Молекулярно-генотипические** исследования позволяют определить мутации, связанные с устойчивостью к некоторым ПТЛС. Рекомендованными ВОЗ методиками молекулярно-генотипического выявления генетического материала МБТ и определения устойчивости являются **Xpert MTB/RIF** (рифампицин) и **LPA** (рифампицин, изониазид, аминогликозиды/циклопептиды и фторхинолоны).

Согласно результатам ТЛЧ клинических изолятов, содержащих МБТ, случаи ЛУ-ТБ классифицируются на указанные ниже категории (категории **НЕ** являются взаимоисключающими):

**Устойчивость к рифампицину (РУ-ТБ)**, выявленная с использованием фенотипических или молекулярно-генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим ПТЛС.

Сюда относится *любая устойчивость к рифампицину*, будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость, полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость.

**Монорезистентность.** Устойчивость только к одному ПТЛС первого ряда.

**Полирезистентность.** Устойчивость более, чем к одному ПТЛС первого ряда, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

**Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ).** Устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину.

**Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ).** Устойчивость к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных



ПТЛС второго ряда (капреомицину, канамицину или амикацину) в дополнение к МЛУ.

Режим лечения ПТЛС второго ряда назначается пациентам с:

- **подтвержденным РУ-ТБ;**
- **предполагаемым РУ-ТБ.** В этом случае требуется, чтобы республиканский или областной консилиум рекомендовал пациенту лечение ПТЛС второго ряда;

- **туберкулезом с поли-/монорезистентностью без устойчивости к рифампицину.** Некоторые случаи этой формы ТБ требуют лечения ПТЛС второго ряда.

## 2.6 СТАНДАРТНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Определения для обозначения результатов (исходов) лечения позволяют четко различить пациентов двух типов:

- пациенты, получавшие лечение по поводу ЛЧ-ТБ;
- пациенты, получавшие лечение по поводу РУ-ТБ с использованием ПТЛС второго ряда.

Эти две группы пациентов являются взаимоисключающими. Любой пациент, у которого выявлен РУ-ТБ и которого переводят на лечение ПТЛС второго ряда, выводится из когорты ЛЧ-ТБ.

### 2.6.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЧ-ТБ, МОНОРЕЗИСТЕНТНЫМ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТБ, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РУ-ТБ

Таблица 2 - Определение результатов лечения пациентов, получающих лечение ПТЛС первого ряда

Результат лечения	Определение
Излечение	Пациент с ЛТБ и бактериологическим подтверждением на момент начала лечения, который завершил полный курс терапии и у которого результаты микроскопии мазка или посева в течение последнего месяца лечения и хотя бы один раз до этого были отрицательными
Лечение завершено	Пациент с ТБ, который завершил полный курс терапии и у которого отсутствуют признаки неэффективного лечения, <b>НО</b> нет данных о том, что результаты микроскопии мазка или посева в течение последнего месяца лечения и хотя бы один раз до этого были отрицательными (из-за того, что исследование не проводилось, либо из-за отсутствия результатов)
Неэффективное лечение	Пациент с ТБ, у которого результаты микроскопии мазка или посева были положительными в течение 5-го месяца лечения или на более поздних сроках химиотерапии
Смерть	Пациент с ТБ, умерший по любой из причин до начала лечения или во время курса химиотерапии
Потеря для последующего наблюдения	Пациент с ТБ, который не начинал лечение или лечение было прервано на два(или более) месяца подряд
Результат не оценен	Пациент с ТБ, у которого результат лечения не был установлен

**Успешное лечение** - это сумма случаев с результатом "излечение" и "лечение завершено".

Пациентам, у которых в какой-либо момент выявлена МБТ с устойчивостью к рифампицину, необходимо начинать лечение с применением ПТЛС второго ряда. Эти случаи исключаются из когорты пациентов с ЛЧ-ТБ при подсчете результатов лечения и включаются только в когортный анализ лечения ПТЛС второго ряда.

Если лечение ПТЛС второго ряда невозможно, пациент остается в когорте ЛЧ-ТБ и результаты его лечения назначаются в соответствии с результатами для пациентов ЛЧ-ТБ.

## 2.6.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РУ-ТБ

Таблица 3 - Определение результатов лечения пациентов, получающих лечение ПТЛС второго ряда

Результат лечения	Определение
<b>Излечение</b>	Лечение завершено <b>БЕЗ</b> признаков неэффективного лечения <b>И</b> при наличии <b>трех или более отрицательных результатов</b> последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в <b>30 дней</b> после окончания интенсивной фазы химиотерапии (ХТ) <sup>а</sup>
<b>Лечение завершено</b>	Лечение завершено без признаков безуспешного лечения, <b>НО</b> без данных о том, что три или более последовательных посевов, сделанных с перерывом в 30 дней как минимум после окончания интенсивной фазы ХТ, имели отрицательные результаты
<b>Неэффективное лечение</b>	Лечение прекращено <b>ИЛИ</b> в постоянной схеме лечения требуется замена <b>двух ПТЛС</b> как минимум вследствие: - отсутствия негативации <sup>б</sup> к моменту окончания интенсивной фазы лечения <sup>а</sup> , <i>или</i> - бактериологической реверсии <sup>б</sup> на поддерживающей фазе лечения после достижения негативации <sup>б</sup> , <i>или</i> - получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным ПТЛС второго ряда, <i>или</i> - развития нежелательной лекарственной реакции (НЛР)
<b>Смерть</b>	Пациент с ТБ, умерший по любой из причин во время курса ХТ
<b>Потеря для последующего наблюдения</b>	Пациент с ТБ, лечение которого было прервано на два месяца подряд (или более)
<b>Результат не оценен</b>	Пациент с ТБ, у которого результат лечения не был установлен <sup>с</sup>

<sup>а</sup>Для категории "неэффективное лечение" отсутствие негативации к концу интенсивной фазы означает, что у пациента не произошла негативация мокроты в течение максимальной продолжительности интенсивной фазы химиотерапии - **8 месяцев**.

<sup>б</sup>**Негативация (изменение положительного результата на отрицательный):** считается, что негативация посева произошла тогда, когда в двух посевах подряд, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, выявлен отрицательный результат.

**Реверсия (изменение отрицательного результата на положительный):** считается, что у посева произошла реверсия, когда после первоначальной негативации в двух посевах подряд, сделанных с перерывом в 30 дней как минимум, выявлены положительные