



# ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ С МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

- A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A17. Туберкулез нервной системы
- A18. Туберкулез других органов, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A19. Милиарный туберкулез
- R37.0. Врожденный туберкулез

## ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

**Цель клинических рекомендаций** — представить тактику лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с МР и ПР к противотуберкулезным препаратам.

**Область применения** — медицинские организации, оказывающие специализированную и высокотехнологичную помощь больным туберкулезом.

## ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой развития туберкулеза, вызванного микобактериями с МР и ПР к противотуберкулезным препаратам, является:

- проведение адекватной по длительности и набору препаратов, контролируемой непрерывной химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам;
- своевременная диагностика туберкулеза с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя;
- проведение адекватной по длительности и набору препаратов, контролируемой непрерывной химиотерапии туберкулеза с учетом спектра ЛУ возбудителя;

- применение качественных противотуберкулезных препаратов;
- предупреждение развития и своевременное купирование побочных реакций на фоне химиотерапии для обеспечения непрерывного курса лечения;
- осуществление психосоциальной поддержки пациента и формирование приверженности к терапии.

## СКРИНИНГ

Скрининг туберкулеза с МР и ПР МБТ в узком смысле может осуществляться при исследовании ЛУ к препаратам основного ряда у всех выявленных клинических штаммов микобактерий.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время ЛУ МБТ разделяют на [8]:

- первичную — наличие ЛУ МБТ к одному препарату и более у впервые зарегистрированных больных, ранее не принимавших противотуберкулезные препараты;
- вторичную (приобретенную) — устойчивость, развившуюся во время лечения у больных, имевших до начала лечения чувствительные микобактерии туберкулеза, ставшие устойчивыми в процессе лечения.

Возможно разделение туберкулеза по устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам:

- с МР к противотуберкулезным препаратам;
- с ПР к противотуберкулезным препаратам;
- с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам;
- с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам;
- с тотальной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

## ДИАГНОСТИКА

Верифицировать диагноз «туберкулез» с МР и ПР МБТ к противотуберкулезным препаратам возможно только с применением методов лабораторной диагностики [2, 3, 5, 8] (*уровень В*).

В случае контакта пациента с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, при отягощенном социальном анамнезе настоятельно рекомендуется не ограничиваться получением отрицательных результатов стандартного микробиологического исследования и применять инструментальные методы получения материала для исследования на МБТ [3, 5] (*уровень D*).

Соблюдаются принятые во фтизиатрии принципы диагностики туберкулеза (см. *клинические рекомендации по диагностике туберкулеза без бактериовыделения*). Ключевым методом в постановке диагноза туберкулеза, вызванного микобактериями с МР и ПР к противотуберкулезным

**препаратам**, является бактериологический. Особенностей клинической симптоматики, рентгенологических изменений не отмечается.

### Лабораторная диагностика

Проводится определение ЛЧ МБТ на жидкой и плотных питательных средах.

Для определения мутаций МБТ, ассоциируемых с лекарственной устойчивостью к изониазиду (гены *katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампицину (ген *rpoB*), фторхинолонам (гены *gyrA* и *gyrB*), аминогликозидам (гены *rrs* и *eis*), этамбутолу (ген *emb*), используются также МГМ (см. приложение 1) [3, 5, 8] (*уровень В*).

**Диагноз туберкулеза, вызванного микобактериями с МР и ПР к противотуберкулезным препаратам**, является доказанным при обнаружении МБТ с соответствующим спектром фенотипической устойчивости и/или при выявлении соответствующего набора мутаций молекулярно-генетическим исследованием [1, 8] (*уровень В*).

**Коррекция терапии туберкулеза, вызванного микобактериями с МР и ПР к противотуберкулезным препаратам**, возможна только после получения результатов молекулярно-генетических и/или бактериологических методов исследования [3, 5, 8] (*уровень В*).

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Подбор комбинации препаратов проводится только с учетом ЛУ МБТ после получения результатов лабораторной диагностики [3, 8, 16] — *уровень доказательности В, сила рекомендации В*.

Адекватный режим должен включать не менее четырех препаратов, к которым сохранена ЛЧ микобактерий [5, 8, 12], — *уровень доказательности С, сила рекомендации С*.

### Интенсивная фаза химиотерапии

В интенсивной фазе химиотерапии следует стремиться включить в схему терапии не менее **четырёх-пяти препаратов** с достоверно установленной эффективностью. Минимальное количество противотуберкулезных препаратов в интенсивную фазу равно четырем.

Минимальная продолжительность интенсивной фазы химиотерапии должна составлять не менее **3 мес (90 дней)**.

Интенсивная фаза химиотерапии при туберкулезе с МР и ПР МБТ должна продолжаться до получения четырех отрицательных результатов посева мокроты на жидкой и/или твердых средах с интервалом в 4 нед.

Максимальная длительность фазы интенсивной химиотерапии определяется решением ВК медицинской организации, рекоменду-

ется продолжать ее и после получения четырех отрицательных посевов при продолжающейся положительной рентгенологической динамике.

По решению ВК продолжительность фазы интенсивной терапии увеличивают до 4–5 мес (не менее 120, 150 суточных доз) у пациентов при ежемесячном проведении ТЛЧ:

- с сохраняющимся бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии, после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов;
- без бактериовыделения, подтвержденного микроскопией, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов.

### **Фаза продолжения химиотерапии**

Фаза продолжения химиотерапии составляет 6 мес (не менее 180 суточных доз). Во всех случаях вопрос о переходе к фазе продолжения и длительности лечения решает ВК.

### **Общая длительность лечения**

Длительность лечения туберкулеза с МР и ПР МБТ составляет не менее 9 мес. Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 мес по решению ВК.

Общая длительность терапии должна быть определена исходя из распространенности исходного процесса, объема оперативного вмешательства, сохранившихся изменений в легочной ткани, наличия осложнений специфического процесса или оперативного вмешательства.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Выбор организационной формы лечения больного туберкулезом с МР и ПР МБТ к противотуберкулезным препаратам осуществляют на общих основаниях.

### **Особенности формирования схемы химиотерапии при лечении туберкулеза с моно- и полирезистентностью микобактерий**

В лечении больных с туберкулезом с МР и ПР МБТ применяются противотуберкулезные препараты первого ряда (основные), противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные).

#### *Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные)*

В схеме терапии применяют все препараты первого ряда (основные) — изониазид, рифампицин, рифабутин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин. Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, так как они наиболее эффективны.

При отсутствии данных о ЛУ к пиразинамиду рекомендовано его применение в течение всего курса лечения (*уровень D*).

Остальные препараты не являются постоянным компонентом схемы терапии в лечении туберкулеза с МР и ПР МБТ и используются при сохранении к ним чувствительности. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах.

В детском возрасте в отдельных случаях по решению ВК в схеме химиотерапии оставляют изониазид (вместо этамбутола) в дозе 15–20 мг/кг массы, но не превышая максимальной терапевтической суточной дозы [4] (*уровень D*).

### *Препараты второго ряда (резервные) и новые противотуберкулезные препараты*

К противотуберкулезным препаратам второго ряда (резервным), рекомендованным для лечения туберкулеза с ЛУ МБТ, относятся инъекционные аминогликозиды (канамицин, амикацин, капреомицин), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин и теризидон, протионамид и этионамид, аминосалициловая кислота.

**Новые противотуберкулезные препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат и бедаквилин при лечении туберкулеза с МР и ПР микобактерий не применяются.**

В схеме терапии туберкулеза должны применяться канамицин, амикацин, капреомицин [3, 5, 8] (*уровень B*).

Канамицин и амикацин имеют большие преимущества в лечении туберкулеза с МР и ПР МБТ, чем капреомицин, однако они похожи по структуре и имеют высокую частоту перекрестной ЛУ.

При выявлении устойчивости к инъекционным аминогликозидам (амикацин, канамицин) капреомицин является препаратом выбора [8] (*уровень D*).

При ограниченных процессах аминогликозиды могут быть назначены на 2 мес.

Учитывая высокие темпы роста устойчивости к стрептомицину и широкое применение препарата в схеме терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной устойчивостью, применение стрептомицина для лечения туберкулеза с МР и ПР МБТ не рекомендовано, даже если не получено данных о ЛУ к препарату.

В случаях, когда определяется устойчивость к инъекционным аминогликозидам (амикацин, канамицин) и капреомицину, за исключением стрептомицина, необходимо подразумевать наличие перекрестной устойчивости и к стрептомицину.

Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин и спарфлоксацин) включаются в режим химиотерапии туберкулеза с МР и ПР МБТ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ [3, 5, 8, 12, 16] (*уровень B*).