

Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: A15-A19

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2022

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»
- Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2.1 Этиология.....	7
1.2.2 Патогенез.....	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	26
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	27
2.1 Жалобы и анамнез	28
2.2 Физикальное обследование	29
2.3 Лабораторные диагностические исследования	29
2.4 Инструментальные диагностические исследования	34
2.5 Иные диагностические исследования.....	37
2.5 Иммунодиагностика.....	37
2.6 Дополнительные лабораторные исследования.....	38
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	38

3.1 Химиотерапия	38
3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.....	45
3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза	48
3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза	49
3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза.....	52
3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза	55
3.2 Хирургическое лечение	57
3.3 Иное лечение.....	58
3.3 Подраздел 1 Коллапсотерапия	58
3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия.....	61
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	63
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	65
6. Организация оказания медицинской помощи	69
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	71
Критерии оценки качества медицинской помощи	74
Список литературы.....	76
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	97
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	102
Приложение А3. Связанные материалы.....	104
Приложение В. Информация для пациента	146
Приложение Г1	151

Список сокращений

- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВК – врачебная комиссия
- ВЛТ – внелегочный туберкулез
- ГИБП - генно-инженерно биологические препараты
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИП – искусственный пневмоторакс
- КББ – клапанная бронхоблокация
- КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса
- МГМ – молекулярно-генетические методы
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- МЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ
- НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
- НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
- пре-ШЛУ - пред-широкая лекарственная устойчивость
- ПТП – противотуберкулезный препарат
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- САОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- РР ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с устойчивостью к рифампицину
- ТБ – туберкулез
- ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов
- ТТГ - тиреотропный гормон
- ТУР - трансуретральная резекция простаты
- УГТ – урогенитальный туберкулез
- Ц – Н – окраска по Цилю – Нельсену
- ЦНС – центральная нервная система
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
- ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ
- ЭК – эндобронхиальный клапан

Термины и определения

«Лечение после неэффективного курса химиотерапии» – это случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии которого завершился исходом «Неэффективный курс химиотерапии» или «Перерегистрирован»;

«Лечение после прерывания курса химиотерапии» – это случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «Прервал курс химиотерапии»;

Впервые выявленный пациент с туберкулезом («новый случай») – это пациент с туберкулезом, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты в виде курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 месяца;

Лекарственная устойчивость – это способность микроорганизмов сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных препаратов;

Лекарственная чувствительность – это восприимчивость микроорганизмов к содержанию в питательной среде лекарственных препаратов;

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза одновременно к изониазиду** и рифампицину** независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Монорезистентность – это устойчивость микобактерии туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату;

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это представители рода *Mycobacterium*, патогенные или условно-патогенные виды, способные вызывать заболевания у человека (лепра, микобактериозы);

Пациент с рецидивом туберкулеза – это пациент, у которого предыдущий курс химиотерапии туберкулеза был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод заболевания;

Полирезистентность – это устойчивость микобактерии туберкулеза к двум и более противотуберкулезным препаратам кроме одновременной устойчивости к изониазиду** и рифампицину**;

Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину** с устойчивостью к изониазиду** или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону;

Устойчивость к изониазиду** – это лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза к изониазиду** независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом определения лекарственной чувствительности;

Устойчивость к рифампицину** – это лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину** независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом определения лекарственной чувствительности;

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину** с устойчивостью к изониазиду** или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину;

Пре-ШЛУ ТБ - туберкулез, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) с пре-широкой лекарственной устойчивостью;

ШЛУ ТБ - туберкулез, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) с широкой лекарственной устойчивостью.

M. tuberculosis complex (МБТК) – это группа микроорганизмов рода *Mycobacterium tuberculosis complex*, вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей;

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез – это инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, образующие группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1 Этиология

Mycobacterium tuberculosis complex (МБТК) включает *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* [1]. Большинство случаев заболевания туберкулезом вызываются *Mycobacterium tuberculosis*, среди которых выделяют «старые» и современные варианты– *M. tuberculosis* кластеров Beijing, Haarlem, LAM, Ural и другие. В России наиболее распространены *M. tuberculosis* кластера Beijing; многочисленные исследования показали, что представители этого кластера обладают высокой трансмиссивностью и способностью к быстрому формированию лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [3, 4, 5].

В конце XX века был расшифрован геном штамма *M. tuberculosis* H37Rv, который содержит более 4,4 млн пар нуклеотидов и около 4 тысяч генов.

Микобактерия туберкулеза (МБТ) – крупная, слегка изогнутая или прямая бактерия в форме палочки 1—10 мкм, диаметром 0,2—0,6 мкм. У МБТ цикл деления составляет 18-24 часа, что обуславливает ее медленный рост на питательных средах; они неподвижны, не образуют спор и капсул, не выделяют экзотоксинов.

Основными биохимическими компонентами МБТ являются [1, 6]:

1. белки (туберкулопротеиды) - носители антигенных свойств; которые индуцируют специфическую тканевую воспалительную реакцию и образование гранулемы, обуславливая специфичность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ);
2. углеводы (полисахариды), к которым обнаруживают антитела;
3. фосфолипиды поверхностной стенки (корд-фактор) микобактерий определяют вирулентность возбудителя и образование в культуре скоплений бактерий в

виде кос. С липидной фракцией связывают устойчивость возбудителей туберкулеза к кислотам (кислотоустойчивость), щелочам и спиртам.

МБТ обладают высокой устойчивостью к негативным факторам внешней среды: они выдерживают нагревание до 80-90° С, низкие температуры – до -260° С, высушивание, хорошо сохраняются во влажной среде, устойчивы к большинству химических и физических факторов (кроме прямого солнечного света).

МБТ обладают изменчивостью, в том числе могут в неблагоприятных условиях образовывать кокковидные (округлые), ультрамелкие («фильтрующиеся») формы. МБТ способны к L-трансформации. Подобные формы характеризуются глубокими функциональными и морфологическими изменениями, возникающими в процессе длительного воздействия различных факторов, нарушающих рост и размножение МБТ, образование клеточной стенки, синтез цитоплазмы и цитоплазматической мембраны [1].

Важным свойством изменчивости является формирование устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения в связи с распространением туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ во всем мире [7, 8].

По своей природе лекарственная устойчивость МБТ обусловлена хромосомными мутациями: она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) как результат спонтанных (природных) мутаций практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь воздействие противотуберкулезных препаратов (ПТП) на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор устойчивых вариантов [9, 10].

С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватное по количеству и дозам или незавершенное лечение, а также использование некачественных ПТП. Неправильный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что у пациента с туберкулезом лекарственно-устойчивые мутанты постепенно становятся доминирующими в микобактериальной популяции. Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и пред-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – наиболее сложные для составления схемы терапии виды устойчивости МБТ. Факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, два и более курса химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение ПТП резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии [11, 12].

1.2.2 Патогенез

Туберкулез - антропозоонозная инфекция, основным механизмом передачи которой является аэрогенный. Различают несколько путей передачи [1, 6]:

- воздушно-капельный (доминирующий) путь: при кашле, чихании, громком разговоре, пении, т.е. при любом форсированном выдыхании, МБТ выделяются вместе с каплями мокроты в окружающую среду. Большие капли быстро оседают, реализуя в последующем воздушно-пылевой путь передачи инфекции. Мелкие капли сохраняются в воздухе во взвешенном состоянии до 2-3 часов;

- воздушно-пылевой путь: МБТ накапливаются в пыли помещений, в которых находился или находится пациент с туберкулезом в течение длительного времени. Для прерывания этого пути заражения в очагах туберкулезной инфекции обязательно ежедневное выполнение уборки, которая должна быть только влажной;

- алиментарный путь: МБТ, находящиеся в молоке, молочных продуктах, мясе животных, больных туберкулезом, могут стать причиной инфицирования и заболевания, особенно в детском возрасте. Входными воротами инфекции в таком случае становятся лимфатические узлы пищеварительного тракта;

- контактный путь: МБТ могут накапливаться на предметах, которые использует больной туберкулезом. Для предотвращения передачи инфекции контактным путем в очаге туберкулезной инфекции следует проводить дезинфекцию. Кроме того, необходимо минимизировать количество предметов обихода, а те из них, которые могут накапливать МБТ (ковры, пушистые пледы, покрывала, игрушки, книги и проч.), должны быть исключены;

- внутриутробный путь: заражение происходит при поражении туберкулезом плаценты. Такой путь заражения туберкулезом встречается крайне редко.

Туберкулез - хроническая бактериальная инфекция, характеризующаяся развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности и формированием гранулем в пораженных тканях. Болезнь, как правило, локализуется в органах дыхания, однако в процесс могут вовлекаться и другие органы. Туберкулезу свойственно многообразие клинических и патоморфологических проявлений [1].

В патогенезе туберкулеза различают два феномена – инфицирование и заболевание. Инфицирование – это проникновение МБТ в организм человека или животного при отсутствии соответствующей клинической симптоматики и локальных проявлений.

Заболевание туберкулезом характеризуется появлением морфологических, клинико-рентгенологических и микробиологических признаков патологии. Пациент с туберкулезом никогда не выявляется в момент первичного инфицирования. От момента заражения до развития болезни может пройти от нескольких недель до нескольких лет [1].

В развитии туберкулеза как заболевания различают два периода: первичный и вторичный. Первичные формы туберкулеза с точки зрения патогенеза характеризуются гиперсенсibilизацией, поражением лимфатической системы, генерализацией и частым появлением внелегочных форм заболевания. Вторичные формы заболевания формируются в результате эндогенной реактивации туберкулеза на фоне ослабления иммунитета, характеризуются формированием локальных изменений, однако могут развиваться и в результате повторного проникновения МБТ в организм из внешней среды - экзогенной суперинфекции [1].

Патоморфологической основой туберкулеза является туберкулезная гранулема, формирование которой состоит из четырех стадий:

- 1) накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов;
- 2) созревание этих клеток в макрофаги и образование макрофагальной гранулемы;
- 3) созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидноклеточной гранулемы;
- 4) образование гигантских клеток Пирогова-Лангханса (многоядерные гигантские клетки, характеризующиеся периферическим расположением овальных ядер) и формирование гигантоклеточной гранулемы.

В центре эпителиоидноклеточной и/или гигантоклеточной гранулемы формируется казеозный некроз, включающий остатки погибших макрофагов, МБТ, элементов ткани органа, в котором развивается патологический процесс.

МБТ, проникая в дыхательные пути вместе с капельками мокроты, слизи, слюны, частицами пыли, могут выводиться из бронхов, не вступая в реакцию с фагоцитами, при помощи неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей: кашля, чихания, работы системы мукоцилиарного клиренса, лизоцима, сурфактанта и др.

Если происходит взаимодействие МБТ с макрофагами, то в этом случае микобактерии распознаются как антигенный материал и фагоцитируются. Макрофаги

фиксируют МБТ на клеточной мембране, затем опсонировывают их в клетку с образованием фагосомы. Фагосома, сливаясь с лизосомой, образует фаголизосому, в которой происходит разрушение микобактерий с помощью ферментов.

Попадая в макрофаг, микобактерии могут сохранять жизнеспособность и даже размножаться. В результате гибели МБТ, а также в ходе активной жизнедеятельности МБТ внутри макрофага фагоцит разрушается, и микобактерии оказываются вне клеток. Под воздействием ферментов микобактерий, а также ферментов, высвобождающихся при разрушении макрофагов, происходит тканевая альтерация различной степени выраженности. Затем запускаются компоненты воспаления: экссудация, не имеющая признаков специфичности, и пролиферация, особенностью которой является формирование туберкулезной гранулемы. Формирование гранулемы происходит в результате клеточно-опосредованной иммунной реакции - гиперчувствительности замедленного типа. В основе гиперчувствительности замедленного типа лежит специфическая сенсibilизация иммунокомпетентных клеток - Т-лимфоцитов (Th1). Сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют цитокин (ИЛ-2), который повышает способность макрофагов поглощать микобактерии и переваривать их, а также ускоряет их трансформацию. Активированные макрофаги продуцируют ИЛ-1, который, в свою очередь, повышает активность CD4+ клеток и усиливает процессы фиброобразования, влияющие на формирование фиброзных остаточных при инволюции туберкулеза. Важное влияние на формирование и течение туберкулезного воспаления имеют ФНО-альфа и ИЛ-6.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез является одной из наиболее широко распространенных в мире инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. Ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,2 млн. и еще 208 тыс. от ко-инфекции ТБ/вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [8, 13].

ВОЗ в 2014 году приняла масштабный план ликвидации туберкулеза как массового инфекционного заболевания к 2035 году и сформулировала четыре основных принципа, выполнение которых необходимо для реализации плана. Для осуществления поставленных задач необходимо ежегодное снижение заболеваемости на 10% и смертности – на 6%. Однако, как отмечено в документах ВОЗ, серьезным препятствием на пути ликвидации туберкулеза являются две проблемы - туберкулез с множественной устойчивостью МБТ к

противотуберкулезным препаратам (МЛУ_ТБ) и туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией [8].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 60,8% и в 2020 году составила 32,4 на 100 тысяч населения (2009 – 82,6), смертность уменьшилась на 72,5%, составив в 2020 году 4,6 на 100 тысяч населения (в 2009 году - 16,7). Снижение показателей в различных федеральных округах России происходит неравномерно, но вектор развития эпидемического процесса однонаправленный [14].

На основе Плана по ликвидации туберкулеза, принятого ВОЗ, в нашей стране разработана стратегия борьбы с туберкулезом до 2025 года, в которой декларировано «повышение качества и экономической эффективности противотуберкулезных мероприятий на основе современных научнообоснованных подходов к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза, в том числе МЛУ туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией».

Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом в России, как и во всем мире, в структуре туберкулезного процесса произошли определенные сдвиги, существенно влияющие на эпидемическую ситуацию. В первую очередь это связано с ежегодным ростом доли пациентов с МЛУ, в том числе пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 году до 31,5% в 2020 году. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей («бациллярное ядро») также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2020 году составили 60,7% от всех бактериовыделителей [14]. Следует учесть, что на этот показатель оказывает существенное влияние повышение объемов и улучшение качества микробиологической и молекулярно-генетической диагностики.

Рост числа пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ сопровождается появлением новых серьезных проблем, таких как удлинение сроков лечения, и, как следствие, сложностями формирования приверженности к лечению. Помимо этого, нельзя не отметить существенное удорожание лечебного процесса, связанного как с необходимостью формирования новых алгоритмов диагностики, так и с использованием для лечения дорогостоящих медикаментов второго ряда. Кроме того, туберкулез с МЛУ МБТ создает значительные проблемы при проведении химиопрофилактики и превентивного лечения.

Растет доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: если в 2009 году этот показатель среди впервые выявленных пациентов составлял 5,5%, то в 2020 году он вырос почти в пять раз и составил 25,6% [14].

Сочетание туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции изменило патогенез туберкулезного процесса, сдвинув его в сторону альтернативного воспаления с потерей типичных клинико-рентгенологических признаков и развитием генерализованных процессов лимфогенного и гематогенного генеза. Все это сопровождается снижением эффективности лечения, ростом числа умерших, а также усложнением диагностики вследствие необходимости выполнения инвазивных процедур для верификации диагноза у данной категории пациентов.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15):

A15.0 - Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры;

A15.1 - Туберкулез легких, подтвержденный только ростом культуры;

A15.2 - Туберкулез легких, подтвержденный гистологически;

A15.3 - Туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами;

A15.4 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.5 - Туберкулез гортани, трахеи и бронхов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.6 - Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.7 - Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.8 - Туберкулез других органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.9 - Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации, подтвержденный бактериологически и гистологически;

Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически (A16):

A16.0 - Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований;

A16.1 - Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований;

A16.2 - Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.3 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.4 - Туберкулез гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.5 - Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.7 - Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.8 - Туберкулез других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.9 - Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A17+ - Туберкулез нервной системы;

A17.0+ - Туберкулезный менингит (G01*);

A17.1+ - Менингеальная туберкулема (G07*);

A17.8+ - Туберкулез нервной системы других локализаций;

A17.9+ - Туберкулез нервной системы неуточненный (G99.8*);

A18 - Туберкулез других органов;

A18.0+ - Туберкулез костей и суставов;

A18.1+ - Туберкулез мочеполовых органов;

A18.2 - Туберкулезная периферическая лимфаденопатия;

A18.3 - Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;

A18.4 - Туберкулез кожи и подкожной клетчатки;

A18.5+ - Туберкулез глаза;

A18.6+ - Туберкулез уха;

A18.7+ - Туберкулез надпочечников (E35.1*);

A18.8+ - Туберкулез других уточненных органов;

A19 - Милиарный туберкулез;

- A19.0 - Острый милиарный туберкулез одной уточненной локализации;
- A19.1 - Острый милиарный туберкулез множественной локализации;
- A19.2 - Острый милиарный туберкулез неуточненной локализации;
- A19.8 - Другие формы милиарного туберкулеза;
- A19.9 - Милиарный туберкулез неуточненной локализации.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во многих странах получила распространение классификация туберкулеза, согласно которой туберкулез делится на легочный и внелегочный, а легочный - с указанием наличия или отсутствия бактериовыделения, деструктивный и без деструкции легочной ткани.

В основу классификации, используемой в Российской Федерации, положены несколько принципов, характеризующих клинико-рентгенологические и патоморфологические особенности туберкулезного процесса (клинические формы, локализация), его течение (т.е. фазы) и наличие бактериовыделения.

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом Минздрава России от 20 марта 2003 г. № 109: «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза¹.

Выделяют следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания:

- первичный туберкулезный комплекс (форма первичного туберкулеза, характеризующаяся развитием воспалительных изменений в легочной ткани, поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом);
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (поражение различных групп лимфатических узлов в результате первичного заражения туберкулезом; различают "малую", инфильтративную и опухолевидную формы);
- диссеминированный туберкулез легких (различные процессы, развивающиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным и смешанными путями; протекает как острый, подострый и хронический);

¹ Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза»

- очаговый туберкулез легких (характеризуется наличием фокусных образований до 1,0 см диаметром продуктивного, экссудативного и казеозно-некротического генеза, локализующихся в одном или обоих легких и занимающих 1-2 сегмента);
- инфильтративный туберкулез легких (характеризуется наличием воспалительных фокусов в легких более 1,0 см в диаметре, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом и наличием или отсутствием деструкции легочной ткани и бронхогенного обсеменения);
- казеозная пневмония (развитие специфического процесса с преобладанием казеозно-некротического воспаления, локализующегося в пределах доли и более, для которого характерны тяжелое состояние пациента, выраженная интоксикация, обильное бактериовыделение);
- туберкулема легких (фокус казеозного некроза более 1,0 см в диаметре, окруженный фиброзной капсулой, различают три патоморфологические варианта: солитарная казеома, слоистая и конгломератная);
- кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием сформированной каверны при отсутствии выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани);
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием фиброзной каверны, развитием фиброзных изменений и других морфологических изменений в легких (пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы) и наличием очагов бронхогенного отсева различной давности; течение часто сопровождается осложнениями);
- цирротический туберкулез легких (форма туберкулеза, при которой доминирует разрастание грубой соединительной ткани в легких и плевре при сохранении в толще цирротических изменений фиброзной каверны);
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема) (диагноз устанавливают на основании наличия выпота серозного, серозно-фибринозного, гнойного, реже – геморрагического характера по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а характер плеврита – по результатам исследования материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита – эмпиему, которая развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов);

- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (различают три основные формы туберкулеза бронхов и трахеи: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи); из их осложнений следует отметить стенозы разной степени, грануляции, бронхолиты);
- туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез) (все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др.).

Характеристика туберкулезного процесса включает данные по локализации и фазе процесса, а также наличие или отсутствию МБТ в диагностическом материале, полученном от пациента.

Локализация и распространенность: в легких по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

Фаза:

- а) инфильтрации, распада, обсеменения;
- б) рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.

Бактериовыделение:

- а) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
- б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-).

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

Остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз.

В последние годы, особенно в связи с появлением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, часто диагностируют туберкулез с множественным поражением органов и систем. Он может быть классифицирован как:

- генерализованный туберкулез - диссеминированное поражение легких, печени, селезенки, почек, кишечника, мозговых оболочек, других органов и систем. Клиническая картина характеризуется тяжелым состоянием пациента, выраженными симптомами интоксикации, МБТ в мокроте часто отсутствуют, поэтому необходимо тщательное исследование различных сред и тканей микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. Важное значение придается гистологической верификации диагноза. Туберкулезный процесс имеет тенденцию к неблагоприятному течению;

- милиарный туберкулез, как разновидность генерализованного процесса, характеризуется острым течением с быстрой диссеминацией (генерализацией) преимущественно продуктивного характера с поражением различных органов и систем. При рентгенологическом исследовании легких определяется двусторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям;

- полиорганный туберкулез – одновременная локализация туберкулезного процесса в двух и более органах (исключая туберкулезный менингит, который при множественных поражениях является проявлением генерализованного процесса). Клинические проявления зависят от локализаций и распространенности процесса, прогноз в большинстве случаев благоприятный.

При внелегочном туберкулезе (ВЛТ) классификация зависит от локализации.

Внелегочные формы:

- туберкулез нервной системы;
- туберкулезный менингит;
- менингеальная туберкулема;
- туберкулез костей и суставов;
- туберкулез мочеполовых органов;
- туберкулез надпочечников;
- туберкулезная периферическая лимфаденопатия;
- туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- туберкулез глаза;
- туберкулез уха;
- туберкулез кожи и подкожной клетчатки и другие.

В клиническом течении костно-суставного туберкулеза различают 5 стадий:

I стадия - первичный остит;

II стадия – прогрессирующий остеоартрит с распространением на сустав без нарушения функции сустава;

III стадия – прогрессирующий артрит с нарушением функции сустава;

IV стадия – хронический деструктивный артрит с разрушением сустава и полной утратой его функции;

V стадия – посттуберкулезный артроз, представляющий последствия перенесенного артрита с возникновением в ходе заболевания грубых анатомических и функциональных нарушений.

Первичный остит (I стадия). Симптомы:

- местный суставной дискомфорт, легкая, непостоянная и нарастающая по интенсивности боль в области сустава, которая часто иррадиирует в область бедра и коленного сустава;

- нарушение походки, чувство тяжести в конечности после небольшой физической нагрузки, незначительное ограничение движения в суставе.

При клиническом обследовании определяется болезненность над местом расположения костного очага, а при его близости к кортикальному слою кости – воспалительные изменения в виде ограниченной параартикулярной или параоссальной инфильтрации мягких тканей; отсутствуют гипотония и гипотрофия мышц бедренно-ягодичного сегмента. Общее состояние больного, как правило, не страдает, нет гипертермии и интоксикации. В этой стадии развития специфический процесс может осложняться параартикулярными абсцессами и свищами.

Прогрессирующий остеоартрит (II стадия). Характеризуется распространением специфического процесса в зоне первичного костного очага и на ткани сустава.

Клинические проявления:

- усиливается боль в суставе, нарастающая при попытке активных движений;
- появляются симптомы интоксикации;
- локальный статус характеризуется повышением температуры над суставом, параартикулярной инфильтрацией, чаще в передних отделах сустава и по внутренней поверхности верхней трети бедра, с легкой гиперемией кожных покровов, особенно над зонами уплотнения мягких тканей.

Прогрессирующий остеоартрит (III стадия):

- возникают ограничение или утрата активных движений в суставе, пассивные чрезвычайно болезненны;

- конечность находится в вынужденном порочном положении, как правило, в состоянии сгибания и приведения;

- часто определяются абсцессы и свищи. Натечные абсцессы обычно локализуются в межмышечных промежутках бедра и ягодичной области. При перфорации медиальной стенки вертлужной впадины наблюдается внутритазовое расположение абсцессов.

Хронический деструктивный остеоартрит (IV стадия). Распространение туберкулезного процесса на сустав по типу внезапного прорыва гнойно-казеозных масс в его полость наблюдается редко и протекает в виде остротекущего артрита. Изменения в суставе формируются после затихания острой стадии, медленно прогрессируют с

повторными обострениями, сопровождаются разрушением сустава с присоединением трофических изменений конечности в виде гипотонии и гипотрофии мышц.

Посттуберкулезный коксартроз (V стадия). Основные воспалительные проявления артрита стихают. Боль умеренная, подвижность сустава ограничена вплоть до формирования фиброзно-костного анкилоза в порочном положении, контрактуры сустава и укорочения нижней конечности. Оставшиеся инкапсулированные очаги деструкции могут быть причиной последующих обострений и рецидивов, нередко осложняются длительным свищевым процессом и параартикулярными абсцессами. У заболевших в детском возрасте развиваются расстройства роста костей, образующих сустав, и анатомо-функциональная недостаточность смежных отделов скелета (контралатеральный сустав, кости таза, поясничный отдел позвоночника).

Принципы классификации спондилитов

Основные классификационные признаки, определяющие тактику лечения туберкулезного спондилита: анатомическая локализация поражения, распространенность деструкции, активность заболевания, наличие осложнений, наличие лекарственной резистентности микобактерий, наличие сопутствующего иммунодефицитного состояния и его выраженность.

Локализация поражения. Около 50% туберкулезных спондилитов локализуется в грудном отделе позвоночника, 25% — в грудопоясничном, 20% — в поясничном и 5% — в шейном. В 10% случаев одновременное поражаются позвонки разных отделов.

Распространенность спондилита определяет число пораженных позвонков или позвоночно-двигательных сегментов.

Многоуровневые поражения позвонков характерны для пациентов с положительным статусом ВИЧ.

Активность заболевания определяют с учетом его длительности по клиническим и лабораторным критериям. С учетом современной трактовки понятия “хронический” остеомиелит (в т.ч. спондилит), базирующейся не только на длительности заболевания, сколько на клинико-морфологических признаках (преимущественно некротический тип воспаления, формирование секвестров или свищей) туберкулез позвоночника относится к первично-хроническим специфическим спондилитам (остеомиелиту позвонков).

Патологическая анатомия туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС)

Принято различать следующие основные формы туберкулеза ЦНС, которые, по сути, являются различными стадиями одного патологического процесса:

- базилярный менингит;

- менингоэнцефалит;
- спинальная форма (менингоэнцефаломиелит);
- туберкулема головного (спинного) мозга;
- туберкулезный абсцесс головного мозга.

Помимо типичного, выделяют семь вариантов острого начала заболевания.

1. Тип «острого серозного базиллярного менингита». Острое начало заболевания с повышения температуры, головной боли, поражения черепно-мозговых нервов, выраженным менингеальным синдромом

2. Тип «Абортивного менингита» (на фоне специфической терапии)
3. Тип «Острого психоза, делирия» - у лиц, злоупотребляющих алкоголем
4. Тип «Черепно-мозговой травмы»
5. Тип «Летаргического энцефалита»
6. Тип «Острого гнойного менингита»
7. Тип «Острого нарушения кровообращения»

Клиническая классификация урогенитального туберкулеза включает следующие формы:

I. Туберкулез мочевой системы:

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез)

- Туберкулез паренхимы почек (I стадия, бездеструктивная форма).
- Туберкулезный папиллит (II стадия, ограниченно-деструктивная форма).
- Кавернозный нефротуберкулез (III стадия, деструктивная форма).
- Поликавернозный нефротуберкулез (IV стадия, распространенно-деструктивная форма).

Осложнения нефротуберкулеза: хроническая почечная недостаточность (ХПН), формирование свища поясничной области вследствие прорыва каверны почки в паранефральное пространство, артериальная гипертензия.

2. Туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры) всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек.

II. Туберкулез мужских половых органов

III. Туберкулез женских половых органов

IV. Генерализованный мочеполовой туберкулез — одновременное поражение органов мочевой и половой систем; как правило, сопровождается развитием осложнений.

Характеристика форм УГТ

Туберкулез паренхимы почек — минимальная, начальная бездеструктивная форма нефротуберкулеза, когда возможно не только клиническое, но и анатомическое излечение. При туберкулезе паренхимы почек на урограммах строение чашечно-лоханочной системы обычное, ни деструкция, ни ретенция не определяются. В анализах мочи у детей патологических изменений может не быть, хотя у взрослых, как правило, обнаруживают умеренную лейкоцитурию. Микобактериурия при здоровых почках, даже во время первичной или вторичной бактериемии, невозможна — возбудитель туберкулеза не фильтруется через здоровые клубочки, поэтому обнаружение МБТ в моче всегда является признаком заболевания. Обязательна бактериологическая верификация туберкулеза паренхимы почек. Выделить стороны поражения при туберкулезе паренхимы невозможно, поэтому это заболевание всегда считается двусторонним. Осложнения развиваются крайне редко. Прогноз благоприятный. Исход при благоприятном течении — клиническое и анатомическое излечение; формирование мелких кальцинатов в паренхиме почки; при неблагоприятном — прогрессирование туберкулезного воспаления с формированием субкортикальной каверны или туберкулезного папиллита.

Туберкулезный папиллит может быть одно- и двусторонним, единичным и множественным. Как правило, осложняется туберкулезом мочевых путей. Подлежит консервативному излечению; при неадекватной этиопатогенетической терапии возможно формирование стриктуры мочеточника, что требует оперативной коррекции. Прогноз благоприятный, хотя анатомическое выздоровление невозможно. Исход при благоприятном течении — развитие рубцовой деформации чашечно-лоханочной системы, формирование посттуберкулезного пиелонефрита. Исход при неблагоприятном течении — прогрессирование процесса с формированием каверн почки, распространение воспаления на мочевые пути.

Кавернозный туберкулез почки патогенетически развивается двумя путями — из туберкулеза паренхимы или из папиллита. В первом случае формируется субкортикальная каверна, не сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой; клиническая картина аналогична таковой при карбункуле почки. Диагностируется субкортикальная каверна, как правило, патоморфологически после операции в общей лечебной сети. Во втором случае формирование каверны идет за счет увеличения деструкции сосочка.

Кавернозный нефротуберкулез может быть одно- и двусторонним; возможна ситуация, когда в одной почке диагностируют туберкулезный папиллит, а в другой — каверну. В этом случае пациент наблюдается по более тяжелой форме заболевания. Осложнения развиваются более чем у половины больных. Как правило, кавернозный

нефротуберкулез требует хирургического пособия. Полного излечения добиться невозможно, хотя применение методик комплексной этиопатогенетической терапии позволяет в некоторых случаях трансформировать каверну почки в санированную кисту. Благоприятный исход — трансформация каверны в санированную кисту, формирование посттуберкулезной деформации чашечно-лоханочной системы. Неблагоприятный исход — прогрессирование деструкции с развитием поликавернозного нефротуберкулеза, развитие туберкулеза мочевых путей.

Поликавернозный туберкулез почки предполагает наличие нескольких каверн, что ведет к резкому снижению функции органа. Как крайний случай, возможен пионефроз с формированием свища. Вместе с тем возможно и самоизлечение, так называемая «аутоампутация почки» — имбибирование каверн солями кальция и полная облитерация мочеточника. Осложнения развиваются почти всегда; возможно наличие туберкулезного очага в контралатеральной почке. Как правило, излечивается органоуносящей операцией.

Туберкулез мочеточника обычно развивается в нижней трети, поражая везикоуретеральное соустье. Однако возможно множественное поражение мочеточника с «четкообразной» деформацией, развитием стриктур, что приводит к быстрой гибели почки, даже в случае ограниченного нефротуберкулеза.

Туберкулез мочевого пузыря подразделяют на 4 стадии:

- 1-я стадия – бугорково-инфильтративная;
- 2-я стадия – эрозивно-язвенная;
- 3-я стадия – спастический цистит (ложный микроцистис) — по сути гиперактивный мочевой пузырь;
- 4-я стадия — истинное сморщивание мочевого пузыря вплоть до полной облитерации.

1-я и 2-я стадия подлежат консервативному лечению, 3-я стадия является показанием к назначению тропия хлорида (безальтернативно), 4-я стадия — показание к цистэктомии с одномоментной кишечной пластикой [15].

В настоящее время выделяют еще одну форму туберкулеза мочевого пузыря — ятрогенную вследствие инстиляции БЦЖ больному раком мочевого пузыря.

Туберкулез уретры в настоящее время диагностируют редко, на стадии сформировавшейся стриктуры.

Клиническая классификация туберкулеза половых органов мужчин.

Туберкулез мужских половых органов включает:

- Туберкулезный эпидидимит (одно- или двусторонний).
- Туберкулезный эпидидимоорхит (одно- или двусторонний).
- Туберкулез предстательной железы (инфильтративная форма или кавернозная).
- Туберкулез семенных пузырьков.
- Туберкулез полового члена.

Осложнения туберкулеза мужских половых органов: свищи мошонки и промежности, бесплодие, сексуальная дисфункция.

Классификация туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ):

- Инфильтративная форма
- Казеозная форма
- Индуративная форма.

Характеристика клинических форм ТПЛУ

Инфильтративная форма ТПЛУ возникает в раннем периоде заболевания; характеризуется воспалительной инфильтрацией лимфатического узла (одного или нескольких) с образованием туберкулезных гранулем. Заболевание чаще начинается остро, возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление других симптомов общей интоксикации. Быстро нарастает увеличение лимфатических узлов. При пальпации они умеренно болезненны, плотной или плотноэластической консистенции. Позднее лимфатические узлы сливаются в конгломераты, спаянные с подкожной клетчаткой вследствие вовлечения в процесс окружающих тканей и развития периаденита.

Кожа над узлами может оставаться визуально интактной.

Увеличение периферических узлов возможно и без выраженных перифокальных явлений и симптомов интоксикации. При благоприятном течении заболевания туберкулезное воспаление подвергается регрессу; возможно развитие фиброза.

Казеозная форма ТПЛУ развивается из инфильтративной при прогрессировании процесса, характеризуется формированием в лимфатических узлах очагов казеозного некроза.

Симптомы интоксикации нарастают; пораженные лимфатические узлы становятся резко болезненными, кожа над ними гиперемирована, истончена, появляется флюктуация, образуется абсцесс. В 10% случаев могут произойти расплавление и прорыв казеозно-некротических масс с образованием свищей с густым гнойным отделяемым, обычно серовато-белого цвета, без запаха.

После опорожнения лимфатических узлов температура тела снижается, уменьшается болезненность, свищи медленно заживают с образованием характерных рубцов в виде уздечек или сосочков.

При неполном опорожнении узлов заболевание приобретает хроническое течение с периодическими обострениями.

Индуративная форма ТПЛУ означает торпидное течение воспалительного процесса; казеозные массы не расплавляются, а организуются и имбибируются солями кальция; наступает их обызвествление. Лимфатические узлы уменьшаются в размерах, становятся плотными. Однако развитие индуративной формы не означает выздоровление, заболевание приобретает склонность к волнообразному течению.

Абдоминальный туберкулез – это специфическое туберкулезное поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства, брюшины.

Классификация абдоминального туберкулёза

1. Туберкулёз кишечника:

- Инfiltrативный
- Инfiltrативно-язвенный
- Рубцово-стенотический

Осложнения: перфорация язв с развитием перитонита или абсцессов брюшной полости, кишечное кровотечение, рубцово-язвенные стриктуры кишки с развитием полной или частичной кишечной непроходимости.

2. Туберкулёз брюшины (туберкулёзный перитонит):

- Экссудативный
- Адгезивный (слипчивый)
- Казеозно-некротический

Осложнения: спаечная кишечная непроходимость, фибринозно-гнойный перитонит, абсцесс брюшной полости.

3. Туберкулёз лимфатических узлов брюшной полости:

- Активная фаза (инfiltrация, казеозный некроз)
- Неактивная фаза (рубцевание, петрификация)

Осложнения: абсцесс брюшной полости или забрюшинного пространства, перитонит.

4. Туберкулёз других органов брюшной полости (селезенки, печени, желудка и пр.).

5. Сочетание туберкулёзного поражения различных органов и тканей брюшной полости.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез имеет широкий спектр клинических проявлений, выраженность которых зависит от тяжести течения заболевания и распространенности процесса. Характерные симптомы можно разделить на две основные категории: синдром интоксикации и симптомы поражения того или иного органа. Симптомы, как правило, развиваются постепенно. На ранних стадиях они могут быть минимальными и не давать возможности установить точную дату начала заболевания [16].

Синдром интоксикации наиболее часто представлен длительной умеренно выраженной лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей в вечерние часы. Лихорадка может не сопровождаться другими симптомами и относительно хорошо переноситься пациентом. При снижении температуры тела, как правило во время сна, происходит обильное потоотделение, что приводит к появлению симптома «ночных потов». Могут присутствовать другие симптомы общей интоксикации, такие, как немотивированная слабость или повышенная утомляемость, потливость, снижение или потеря аппетита, похудание, головная боль, раздражительность.

Респираторная симптоматика включает в себя кашель, с мокротой или сухой, который может сопровождаться кровохарканьем, боль в грудной клетке. При обширном поражении легочной ткани или развитии бронхиальной обструкции развивается одышка [16].

ВЛТ не имеет патогномичных симптомов. Заподозрить заболевание следует в первую очередь при неэффективности стандартного лечения, частых рецидивах «неспецифического» заболевания, под маской которого протекает та или иная форма ВЛТ, а также при появлении свищей любой локализации.

По мере прогрессирования заболевания клинические проявления становятся более выраженными, однако отсутствие патогномичных симптомов требует тщательной дифференциальной диагностики. Рекомендуется собирать анамнез в хронологическом порядке, уточняя длительность заболевания, клинические проявления заболевания до выявления, метод выявления заболевания, лечения, возможный контакт с больными туберкулезом, сопутствующие заболевания. При длительном течении туберкулеза необходимо обратить внимание на особенности течения заболевания, собрать информацию

о бактериовыделении и спектре лекарственной устойчивости возбудителя, назначенных режимах химиотерапии и полученных результатах лечения [17, 18, 19].

Туберкулез с МЛУ МБТ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. По данным анамнеза можно предположить наличие МЛУ МБТ у пациента с туберкулезом, для этого необходимо определить отношение пациента к группам риска МЛУ ТБ:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом с МЛУ ТБ;
- пациенты с туберкулезом, ранее получавшие 2 неэффективных курса химиотерапии туберкулеза и более;
- пациенты с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения;
- пациенты с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: Туберкулез не имеет специфических признаков, его клинические проявления разнообразны, заболевание может поражать различные органы и ткани, иногда локализуясь одновременно в нескольких органах. Основным условием правильной диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, анализ лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диагноз формулируется в следующей последовательности: клиническая форма туберкулеза, локализация, фаза, бактериовыделение (с указанием лекарственной чувствительности МБТ), осложнение (если имеется).

*Диагноз туберкулеза считается вероятным, если имеются клинические признаки, подозрительные на туберкулез, и положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или другие положительные результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови.*

Диагноз туберкулеза считается установленным, если у пациента имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза.

Диагноз считается верифицированным, если у пациента, наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза, идентифицированы МБТ

любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом и/или получены результаты гистологического исследования, указывающие на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе (Приложение Г1).

При выявлении МБТ без клинических, рентгенологических и лабораторных признаков заболевания требуется углубленное обследование с использованием инструментальных методов диагностики. Однократное выделение кислотоустойчивых микроорганизмов методом микроскопии или ДНК микобактерий молекулярно-генетическим методом при отсутствии других признаков заболевания требует динамического наблюдения за пациентом.

Подход к диагностике туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией существенным образом не отличается от такового у неинфицированных. Однако эффективность такого подхода у лиц с ВИЧ-инфекцией может иметь ограничения по следующим причинам:

- клинические проявления, схожие с проявлениями туберкулёза, могут быть связаны и с другими вторичными заболеваниями, и, следовательно, менее специфичны для туберкулёза, чем у лиц с отрицательным статусом ВИЧ;

- иммунологические тесты (кожные тесты: внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови) у лиц с ВИЧ-инфекцией при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у лиц с отрицательным статусом ВИЧ;

- лица с ВИЧ-инфекцией значительно чаще, чем лица с отрицательным статусом ВИЧ, могут иметь заболевания, обусловленные несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулёзную терапию;

- у лиц с ВИЧ-инфекцией рентгенологические изменения в легких при туберкулёзе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию скиалогической картины;

- туберкулёз, развивающийся у пациентов при значительной иммуносупрессии (уровень CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов.

Диагноз «туберкулез» подтверждается комиссией врачей противотуберкулезной медицинской организации, которая принимает решение о необходимости диспансерного наблюдения, в том числе госпитализации, лечения и наблюдения, пациента с туберкулезом. О принятом решении пациент информируется письменно в 3-дневный срок.

2.1 Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с туберкулезом жалобы и анамнез указаны в подразделе 1.6.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** для постановки диагноза проведение физикального осмотра пациента с предполагаемым диагнозом туберкулеза [1, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при физикальном обследовании пациентов с туберкулезом обращает на себя внимание относительно удовлетворительное состояние пациента. Далеко зашедшие случаи заболевания, хроническое течение болезни могут проявляться среднетяжелым или тяжелым состоянием пациента, обусловленным выраженной интоксикацией, легочно-сердечной недостаточностью, кахексией.*

При туберкулезе часто отмечается скудность физикальных проявлений со стороны пораженного органа: нередко патологические признаки могут вообще отсутствовать.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика туберкулеза вне зависимости от локализации процесса проводится по единому алгоритму.

Для лабораторной диагностики туберкулеза органов дыхания используют любой доступный для исследования материал в соответствии с локализацией процесса: мокроту, исследование плевральной, бронхоальвеолярной жидкостей, биоптата бронхо-легочной ткани. Больным с подозрением на ВЛТ при соответствующей локализации так же возможно исследование синовиальной, асцитической жидкостей осадка мочи, эякулята, секрета простаты, отделяемого из уха, отделяемого свищей, пуктатов, биоптатов, ликвора и др.

- **Рекомендуется** проведение как минимум двукратного микробиологического (культурального) исследования мокроты или иного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) в течение 2-3 последовательных дней или с применением комплекса микробиологических (культуральных) исследований на жидких и/или плотных питательных средах на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), а также молекулярно-биологических исследований мокроты или иного диагностического

материала пациентам с подозрением на туберкулез для этиологической диагностики туберкулеза [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Быстрая и качественная этиологическая диагностика туберкулеза является основой диагностических мероприятий при туберкулезе органов дыхания. Приоритетным является подтверждение/исключение наличия микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) в диагностическом материале методами с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одной пробы диагностического материала.

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium* spp.) или другого диагностического материала на микобактерии – не менее двух проб. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [21-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: В настоящее время методы микроскопии, обладающие относительно невысокой чувствительностью (не более 50% впервые выявленных пациентов с ТБ легких) и не позволяющие дифференцировать МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), сохраняют свою актуальность ввиду простоты и дешевизны исследования. Эти методы рекомендуются для использования в общей лечебной сети, т.к. с их помощью выявляют наиболее эпидемически опасных пациентов с ТБ. В противотуберкулезных учреждениях методы микроскопии в обязательном порядке включают во все схемы обследования пациентов в связи с необходимостью определения статуса бактериовыделения. Кроме того, эти методы позволяют оценивать массивность бактериовыделения, а также динамику прекращения бактериовыделения, т.к. микроскопические исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии [24].

- **Рекомендуется** у пациентов с туберкулезом в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) к противотуберкулезным препаратам. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [25-27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *Культуральные методы (посевы на плотных и жидких питательных средах) являются основными фенотипическими методами выявления МБТ, однако их существенным недостатком является получение результатов не раньше 10-14 дней от момента постановки. Культуральные методы применяют так же, как и микроскопические на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии. Их чувствительность и специфичность превышает на 20-30% таковую микроскопических методов. Положительные результаты культуральных методов, так же, как и микроскопических, определяют статус бактериовыделения. Преимуществом культуральных исследований является возможность выделения культуры микобактерий с последующей идентификацией и определением чувствительности МБТ к широкому спектру ПТП. Проводить повторный тест определения лекарственной чувствительности целесообразно по окончании интенсивной фазы химиотерапии при сохранении бактериовыделения. Раньше - только по показаниям (отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, появление бактериовыделения и пр.).*

- Рекомендуется выполнить микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), выделенных из мокроты или другого диагностического материала, к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Основным преимуществом культуральных исследований на жидких средах с помощью автоматизированных систем является сокращение сроков диагностики туберкулеза в 2-3 раза по сравнению с традиционным методом культивирования на плотных питательных средах. Чувствительность исследований на жидких средах примерно на 10% превышает таковую на плотных питательных средах. Качество исследований обеспечивается высокой эффективностью стандартизованного и сертифицированного по ISO9001 производства реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований [28-34].

- Приоритетным компонентом комплекса исследования у пациентов с туберкулезом **рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда - изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину**. Исследование выполняется двукратно при отрицательном результате первого исследования, а также при положительном результате и одновременном отсутствии клинико-рентгенологических признаков туберкулезного заболевания [35-39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Основное преимущество молекулярно-генетических методов (МГМ) в том, что они являются быстрыми и высокочувствительными, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (10-90 дней), а также имеют высокую чувствительность и специфичность. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании выявления ДНК МБТ. Положительные результаты молекулярно-генетических методов не определяют статус бактериовыделения, как микроскопические и культуральные методы.

Вывод о лекарственной устойчивости (ЛУ) при использовании МГМ основывается на выявлении мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ. Важным достоинством МГМ является быстрое и достоверное выявление у пациентов туберкулеза с МЛУ МБТ, что позволяет разделить потоки пациентов и своевременно назначить режим химиотерапии для лечения МЛУ ТБ. Использование МГМ для определения ЛУ является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает

необходимость применения традиционных культуральных методов исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ [40-45].

- **Рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам второго ряда - лекарственным препаратам группы фторхинолонов для определения тактики лечения [46, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Лекарственные препараты группы фторхинолонов используются в лечении туберкулеза уже несколько десятилетий, что повлекло за собой формирование и распространение лекарственно устойчивых МБТ к этой группе препаратов [49, 50]. Наличие лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам ассоциируется с низкой эффективностью лечения [51]. Определение лекарственной чувствительности МБТ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов позволяет своевременно назначить МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ режим химиотерапии при одновременной устойчивости возбудителя к рифампицину** или усилить режим лечения изониазид-резистентного туберкулеза. Выявление в ДНК МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, не позволяет дифференцировать устойчивость к препаратам внутри группы. Для назначения режима химиотерапии необходимо проводить тест определения лекарственной чувствительности к каждому из препаратов, применяющихся в клинике, методом пропорций. Для метода абсолютных концентраций критические концентрации к современным фторхинолонам не установлены.*

- **Рекомендуется** у пациентов с туберкулезом легких при выявлении устойчивости МБТ, как минимум, к рифампицину** молекулярно-биологическим методом и наличии культуры МБТ сразу же выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) одновременно к ПТП 1-го и 2-го рядов, чтобы в максимально короткие сроки получить данные об устойчивости возбудителя к широкому спектру противотуберкулезных препаратов и антибиотиков

Дублирование исследований (к одному и тому же препарату разными культуральными методами) не рекомендуется [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Культуральный метод определения лекарственной чувствительности МБТ позволяет определить чувствительность (ЛЧ) к широкому спектру ПТП и назначить индивидуализированную схему лечения в соответствии с полученными результатами. Согласно рекомендациям ВОЗ, для определения ЛЧ МБТ рекомендованы несколько культуральных методов:*

*- модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматическим учетом роста МБТ для препаратов 1-го ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**, пиразинамид**) и 2-го ряда (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, линезолид**, деламанид, бедаквилин**);*

*- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов 2-го ряда (этионамид**, протионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**);*

*- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**). Для препаратов 2-го ряда метод абсолютных концентраций не валидирован [32, 42, 52]. Режимы дозирования лекарственных препаратов вне показаний представлены в Приложении А3. Список препаратов, к которым необходимо проводить тест определения лекарственной чувствительности и их критические концентрации приведены в Приложении А3.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологические методы позволяют установить локализацию туберкулеза, его распространенность и клиническую форму, что важно для лечения [1, 53-56]. При отрицательных результатах микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза рентгенологические методы позволяют правильно провести диагностический поиск.

Для лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания используется: рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая, спиральная компьютерная

томография, ультразвуковое исследование легких и органов средостения. При ВЛТ используют компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей и других анатомических областей (в зависимости от локализации процесса), в том числе с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей и других анатомических областей (в зависимости от локализации процесса), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и других анатомических областей, в том числе периферических лимфатических узлов (в зависимости от локализации процесса). Пациентам с туберкулезом простаты показана восходящая уретрография. Низкая частота обнаружения возбудителя при костно-суставном туберкулезе требует использования биопсии при артроскопии, биопсии под УЗИ И КТ навигацией при подозрении на туберкулез позвоночника и другие локализации костно-суставного туберкулеза. У пациентов с ВЛТ необходимо исключать туберкулез органов дыхания методами лучевой диагностики.

Общие задачи лучевой диагностики туберкулеза на различных этапах обследования и лечения пациента:

- диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза;
- определение клинической формы;
- оценка активности и распространенности процесса;
- мониторинг и контроль результатов лечения.

- **Рекомендуется** пациенту с подозрением на туберкулез органов дыхания выполнить рентгенографию легких в двух проекциях для определения клинической формы, активности и распространенности процесса [52-54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** для мониторинга эффективности лечения выполнять пациенту с туберкулезом легких контрольную рентгенографию легких [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Исследование проводится 1 раз в два месяца. Преимущество рентгенографии как метода лучевой диагностики обусловлено небольшой лучевой нагрузкой на пациента и низкой стоимостью исследования. Благодаря аппаратам с

цифровой обработкой изображения значительно снизилась доза облучения, повысилось качество изображения, изображение может быть сохранено в электронном формате.

- **Рекомендуется** выполнить компьютерную томографию органов грудной полости пациентам с туберкулезом легких для детализации выявленных изменений по результатам рентгенографии грудной клетки, а также лихорадящим пациентам с ВИЧ-инфекцией и выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений при рентгенографии легких [54-58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Компьютерная томография позволяет детализировать локализацию, протяжённость, структуру туберкулезного процесса. При этом технология спирального сканирования даёт возможность строить трёхмерные изображения исследуемых структур, включая скрытые для классической рентгенологии зоны. Имеется возможность с высокой степенью разрешения достоверно определить плотность патологических изменений и избежать эффекта суммации.*

- **Рекомендуется** проведение бронхоскопии у пациентов с туберкулезом органов дыхания при отрицательных результатах микробиологического и молекулярно-генетического исследований мокроты для уточнения диагноза [1, 40, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Бронхоскопия позволяет получить визуальную информацию о состоянии обследуемого объекта и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используются эндоскопические методы с видеосопровождением (бронхоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия). В настоящее время чаще проводится видеобронхоскопия— эндоскопическое исследование бронхов. Во время диагностической бронхоскопии выполняют осмотр трахеи и крупных бронхов (до сегментарных и субсегментарных включительно), различные биопсии (тканевые и жидкостные) из бронхов разного уровня, легочной ткани и лимфатических узлов средостения. Место биопсии устанавливают визуально или по данным компьютерной томографии. Возможно проведение эндосонографии с пункционной*

биопсией образований средостения, выполняемой с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются аспират из бронхов и щеточная (браш-) биопсия, бронхоальвеолярный лаваж. Материал этих биопсийных манипуляций используется для микробиологических и цитологических исследований. Трансбронхиальные игловые аспирационные биопсии лимфатических узлов, в том числе под эндоультразвуковым контролем, позволяют получить цитологический/гистологический материал и исследовать его, в том числе на МБТ. Чрезбронхиальная биопсия легкого, особенно выполненная под рентгенологическим контролем, способна обеспечить материал для морфологического и микробиологического исследования. При неэффективности указанных методов, должна применяться видеоторакоскопическая или видеоассистированная торакоскопическая биопсия лимфатических узлов, легкого, плевры. В случае тотальной облитерации плевральной полости оправдано проведение открытой биопсии легкого, лимфатических узлов, плевры [60-62].

2.5 Иные диагностические исследования

Иммунодиагностика

- **Рекомендуется** включение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении** (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) в комплексное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование пациента с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких при отрицательных результатах микроскопического исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии и определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) для верификации диагноза [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Иммунодиагностика (специфические диагностические тесты с применением аллергена туберкулезного, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови) проводится с целью выявления сенсibilизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза. Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis*

complex в крови назначают при отказе от проведения кожных тестов или невозможности их проведения по медицинским показаниям [63].

Дополнительные лабораторные исследования

- **Рекомендуется** перед началом химиотерапии выполнить следующие исследования в целях определения тактики лечения и предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций.
 - общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи;
 - анализ крови биохимический общетерапевтический;
 - исследование уровня мочевой кислоты в крови;
 - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората**;
 - исследование уровня калия в крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
 - исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *во время химиотерапии для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Химиотерапия

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации инфекционного процесса и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибиотиков, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

*В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: при лекарственной чувствительности возбудителя (режим лекарственно-чувствительного туберкулеза), при устойчивости возбудителя к изониазиду, в том числе полирезистентности (режим изониазид-резистентного туберкулеза), при устойчивости возбудителя к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам (режим МЛУ ТБ), при устойчивости возбудителя к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (режим пре-ШЛУ ТБ), при устойчивости возбудителя к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду (режим ШЛУ ТБ)*

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя назначение химиотерапии проводится на основании результатов оценки риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (Подробная информация содержится в приложении А3). Из данных анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применяемые препараты, приверженность к лечению, результаты ТЛЧ, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группе риска МЛУ ТБ [1, 20, 36, 43, 63].

Химиотерапия проводится в 2 фазы:

1. фаза интенсивной терапии - направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах; может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции;

2. фаза продолжения лечения - направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:

1. *противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями):* изониазид**, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин**, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**;

2. *противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ):* бедаквилин**, линезолид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, #(имипенем + [циластатин])**, #меропенем**, циклосерин**, теризидон**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. При этом приоритетными препаратами для включения в схемы терапии являются бедаквилин**, линезолид**, лекарственные препараты группы фторхинолонов, а также циклосерин** или теризидон**[64].

*ВОЗ рекомендует деление препаратов для лечения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину** на 3 группы в зависимости от соотношения их пользы и вреда:*

- *Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин** и #моксифлоксацин**), бедаквилин** и линезолид** сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;*
- *Группа В: циклосерин** или теризидон***
- *Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда. К группе С относятся: этамбутол**, деламанид**, пиразинамид**, #имипенем + [циластатин]**, #меропенем**, #амикацин**, стрептомицин**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**.*
- **Настоятельно рекомендуется** начинать химиотерапию туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза для улучшения результатов лечения [18, 28, 65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза следующим группам пациентов с установленным диагнозом при наличии бактериовыделения, подтвержденного любым методом (микроскопическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*)):
 - пациентам с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением по методу микроскопического исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) или микробиологического (культурального) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) до получения результатов исследования лекарственной чувствительности возбудителя;
 - при установленной чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** (по данным теста лекарственной чувствительности от начала настоящего курса химиотерапии или данных молекулярно-генетического метода до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на жидких или плотных питательных средах);
 - пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду** и рифампицину** была сохранена или не определялась [65, 66, 67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза для лечения туберкулеза у пациентов без бактериовыделения и риска МЛУ ТБ:
 - с впервые выявленным туберкулезом;
 - с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных теста лекарственной чувствительности, если во время

предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду** и/или рифампицину** была сохранена или не определялась [66, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- При установлении лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду** или рифампицину** вне зависимости от длительности лечения по режиму химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя, **рекомендуется** смена режима химиотерапии у пациентов с туберкулезом в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими (культуральными) методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду** или к изониазиду** в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину**, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования для улучшения результатов лечения [71-73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину**, полученных разными методами, дополнительно проводится двукратное молекулярно-генетическое исследование лекарственной чувствительности к рифампицину и фторхинолону. После определения резистентности возбудителя к фторхинолонам пациенту должен быть назначен соответствующий режим химиотерапии (изониазид-резистентный, МЛУ ТБ или пре-ШЛУ ТБ). При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и невозможности проведения дополнительного двукратного молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности к рифампицину и фторхинолону, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной

чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения преШЛУ-ТБ).

Подробное описание режима представлено в разделе 3.1.2 и в приложении А3.

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии МЛУ ТБ для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) и чувствительностью ко всем препаратам группы фторхинолонов, а также пациентам с риском МЛУ возбудителя [40, 44, 74-80, 81-85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Подробное описание режима представлено в разделе 3.1.4 и в приложении А3.

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к фторхинолонам пациенту следует назначать режим пре-ШЛУ ТБ.

Пациентами с риском МЛУ туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной резистентности возбудителя считают:

- *заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с МЛУ возбудителя (МЛУ МБТ у вероятного источника заражения должна быть документирована);*
- *пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду** или рифампицину**;*
- *пациентов, ранее получивших два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза (с сохранением бактериовыделения и/или отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса);*
- *пациентов, получающих лечение по режимам химиотерапии лекарственно-чувствительного, изониазид резистентного туберкулеза, при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:*
 - *лечение проводилось под строгим контролем;*

- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др. [30,76,86].

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии пре-ШЛУ ТБ для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) и хотя бы одному препарату группы фторхинолонов** или неизвестной ЛЧ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов, а также пациентам с риском пре-ШЛУ возбудителя [42, 78, 80, 83, 84, 87-88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Пациентами с риском пре-ШЛУ туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной резистентности возбудителя считают:

- *заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с пре-ШЛУ возбудителя (пре-ШЛУ МБТ у вероятного источника заражения должна быть документирована);*
 - *пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду**, рифампицину** и фторхинолонам;*
 - *пациентов, ранее получивших неэффективный курс химиотерапии туберкулеза (с сохранением бактериовыделения и/или отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса) по МЛУ режиму химиотерапии;*
 - *пациентов, получающих лечение по МЛУ режиму терапии, при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:*
 - *лечение проводилось под строгим контролем;*
 - *отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.*
- **Рекомендуется** назначение ШЛУ режима химиотерапии для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и

рифампицину** в сочетании с установленной устойчивостью хотя бы к одному фторхинолону, а также с устойчивостью к бедаквилину** или линезолиду** [64, 89].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в фазу интенсивной терапии назначение комбинации из следующих лекарственных препаратов - изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** для полного подавления микробной популяции [90-93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендуется в интенсивной фазе терапии в дополнение к комбинации изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** назначение этамбутола** или стрептомицина** для предотвращения развития лекарственной устойчивости возбудителя к основной комбинации препаратов [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение комбинации как минимум из 2 препаратов первого ряда: изониазида** и рифампицина** в фазе продолжения при лечении пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза для эффективного подавления сохраняющейся микробной популяции [91-93].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: В фазе продолжения терапии допускается назначение:

— *изониазида** и рифампицина** одновременно - впервые выявленным пациентам с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии, при установленной лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину;*

— *изониазида**, рифампицина** и пиразинамида** одновременно - впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза и/или замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и пациентам, ранее получавшим лечение, вне*

зависимости от распространенности процесса или при отсутствии данных теста лекарственной чувствительности на изониазид и рифампицин;
— вместо рифампицина** в фазу продолжения может быть назначен рифапентин** [94].

Другие комбинации препаратов могут быть назначены по решению врачебной комиссии (ВК) в особых ситуациях, при этом длительность лечения может быть увеличена [1, 6, 63].

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для эффективного подавления сохраняющейся микробной популяции [90-93]:
 - длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;
 - длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным за исключением применения рифапентина** 3 раза в неделю.

В интенсивную фазу химиотерапии пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 60 суточных доз (2 месяца) комбинации из 4 основных препаратов, пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 90 (3 месяца).

При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных режимом лекарственно-чувствительного туберкулеза, переходят к фазе продолжения химиотерапии, в течение которой пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 120 доз (4 месяца), пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 150 (5 месяцев) [1, 6].

Решением врачебной комиссии (ВК) фаза интенсивной терапии по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза может быть продлена [30, 80]:

- до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя пациентам с впервые выявленным туберкулезом после приема 60 суточных доз;
- до приема 120 и 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза, только при ежемесячном подтверждении чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** пациентам любой группы после приема 90 суточных доз:
- при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз;
- при отрицательных результатах микроскопических исследований, но при отсутствии положительной или замедленной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 суточных доз.

При отсутствии лечебного эффекта химиотерапии к 2-3 месяцу лечения и сохранении бактериовыделения следует повторить тест на определение лекарственной чувствительности МБТ.

Длительность лечения по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза больных генерализованным туберкулезом может быть продлена до 12 месяцев [95].

- **Рекомендуется** перевод пациента на фазу продолжения терапии проводить после контролируемого завершения приема указанных выше доз фазы интенсивной терапии режима лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных I режимом) при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопических исследований диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике для повышения эффективности лечения [65].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

- **Не рекомендуется** назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, для предотвращения развития рецидивов [96].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *если пациент получает в фазе продолжения рифапентин***, то, согласно инструкции, препарат назначается 2-3 раза в неделю, однако такое назначение нельзя считать интермиттирующим режимом [77].

- **Рекомендуется** повторное определение лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-биологическим и микробиологическим (культуральным) методом на жидких питательных средах при сохранении или появлении бактериовыделения и (или) отрицательной клинико-рентгенологической динамике туберкулезного процесса для назначения эффективного лечения [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для повышения эффективности лечения, уменьшения количества рецидивов [72, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Длительность лечения по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза **рекомендуется** продлить более 6 месяцев (по решению ВК) в следующих случаях при условии ежемесячного проведения теста лекарственной чувствительности МГМ в целях полного подавления микробной популяции и достижения стойкой положительной динамики:

— при положительных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после приема 90 доз;

— при отрицательных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 доз;

— при распространенном деструктивном процессе [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Решение о необходимости продления сроков лечения по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза у пациентов с внелегочным туберкулезом принимается ВК в каждом случае индивидуально.*

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза применение в комбинации из четырех противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента. Дозы лекарственных препаратов указаны в приложении А3 (приложение 3). [72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в качестве трех основных лекарственных препаратов комбинации лекарственных препаратов при лечении пациентов по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза применение рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: При известной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя к пиразинамиду** и/или этамбутолу** схема терапии должна быть составлена ВК индивидуально.

- **Рекомендуется** при лечении пациента по режиму химиотерапии изониазид**-резистентного туберкулеза в качестве четвертого лекарственного препарата комбинации лекарственных препаратов применение левофлоксацина** для улучшения результатов лечения [69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

- **Рекомендуется** при назначении режима химиотерапии МЛУ туберкулеза лечение пациента проводить длительностью не менее 18 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива:

— интенсивная фаза – не менее 6 месяцев;

— фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев [40, 77-79, 64, 99].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Общая длительность режима химиотерапии МЛУ туберкулеза может быть увеличена при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК [30].*

Общая длительность индивидуализированного режима химиотерапии МЛУ туберкулеза может быть сокращена у пациентов с впервые выявленным МЛУ туберкулезом, ограниченной формой туберкулеза и ранее не получавших лекарственные препараты группы фторхинолонов по решению ВК, при отсутствии контактов с больными пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя (но не менее 12 месяцев терапии) [100].

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей пять-шесть противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, из которых четыре наиболее эффективны [75, 98].

Комментарий: *Больному назначается один из лекарственных препаратов группы фторхинолонов, бедаквилин**, линезолид**, циклосерин** или теризидон**, а также один дополнительный препарат с оказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение левофлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 101-103].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение #моксифлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 101-103].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3 (приложение 3).*

- **Рекомендуется** назначение спарфлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза при сохранении лекарственной чувствительности [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение бедаквилина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза [101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: при назначении бедаквилина** в составе режима химиотерапии:

- не следует добавлять препарат к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика процесса);
- назначается на 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента;
- лучше применять с левофлоксацином** (доказанная безопасность их совместного применения) для повышения эффективности лечения и предотвращения развития устойчивости, при применении с #моксифлоксацином** необходим тщательный мониторинг кардиотоксичности [101, 104-106].

Эффективное завершение интенсивной фазы подтверждается получением двух последовательных отрицательных результатов посева мокроты или другого диагностического материала с интервалом в один месяц.

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 103-107].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 103,108,109]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы терапии дополнительно включать один-два препарата: этамбутол**, пиразинамид**, капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя [109-120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: при невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены деламанид**, протионамид** или этионамид**, #(имипенем + [циластатин])** или #меропенем**, аминосалициловая кислота**, тиюреидомеилтиридиния пехлорат**. Применение канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя.

Комментарий: Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3 (приложение 3).

- **Рекомендуется** в фазе продолжения режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее трех эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя для повышения эффективности лечения [100, 121-123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Приоритетными препаратами являются лекарственный препарат из группы фторхинолонов, линезолид**, циклосерин** или теризидон**.

3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза проводить длительностью не менее 20 месяцев:
 - интенсивная фаза – не менее 8 месяцев;
 - фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии [100, 121-123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Длительность интенсивной фазы – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) на жидких и/или плотных средах с интервалом в один месяц.*

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима пре-ШЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя для подавления микробной популяции [124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** назначение бедаквилина** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64,101,106,126,127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [30,64, 80,86, 128-129];

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы режима пре-ШЛУ туберкулеза дополнительно включать деламамид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения [110-112, 130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Применение рекомендуется в течение 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента [114-115].*

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 132].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, спарфлоксацина** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза при достоверном подтверждении лекарственной чувствительности к лекарственным препаратам группы фторхинолонов по данным микробиологического (культурального) в автоматизированной системе (полученным перед началом лечения) или молекулярно-биологического метода (полученным двукратно до начала лечения) [64, 132,214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Лекарственные препараты группы фторхинолонов назначаются при доказанной лекарственной чувствительности возбудителя. При отсутствии данных о лекарственной чувствительности возбудителя пациенту назначается режим ШЛУ-туберкулеза.*

Дозы лекарственных препаратов указаны в приложении А3 (приложение 3).

Рекомендуется при необходимости в схемы режима пре-ШЛУ туберкулеза включить этамбутол**, пиразинамид**, #амикацин**, капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя. При резистентности возбудителя к этим препаратам в схему терапии рекомендуется включение #(имипенем + [циластатин])** или #меропенема** для повышения эффективности лечения [98, 116, 118, 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3 (приложение 3).*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид** или этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиюреидомеилпиридиния пехлорат**. Применение канамицина** возможно при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя. #имипенем + [циластатин]** или #меропенем** [70, 133].*

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии ШЛУ туберкулеза проводить длительностью не менее 20 месяцев:
 - интенсивная фаза – не менее 8 месяцев;
 - фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии [100, 121-123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Длительность интенсивной фазы – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах с интервалом в один месяц.*

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима ШЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя для полного подавления микробной популяции [124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *приоритетными являются бедаквилин** или линезолид** (в зависимости от результатов индивидуального теста лекарственной чувствительности возбудителя), деламанид** и три дополнительных препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

- **Рекомендуется** назначение бедаквилина** в составе режима ШЛУ туберкулеза при достоверном сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [64, 101, 106, 126, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима ШЛУ туберкулеза при достоверном сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [30, 64, 80, 86, 128-129];

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы режима ШЛУ туберкулеза дополнительно включать деламанид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения [110-112, 130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Применение рекомендуется в течение 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента [114-115].*

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [64, 103,108,109]

- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

- **Рекомендуется** при необходимости в схемы режима ШЛУ туберкулеза могут быть включены этамбутол**, пиразинамид**, #амикацин**, капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя. При резистентности возбудителя к этим препаратам в схему терапии рекомендуется включение #имипенем + [циластатин]** или #меропенема** для повышения эффективности лечения [116, 118, 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3 (приложение 3).*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид** или этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиюреидомеилтиридиния пехлорат**.*

*Применение канамицина** возможно при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя, #меропенем** или #имипенем + [циластатин]** [70, 133].*

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача-торакального хирурга и врача-фтизиатра до начала химиотерапии и в период химиотерапии [1,86, 133,134].

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- 1. При активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев;*
 - 2. Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода;*
 - 3. В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК и составляет не менее 6 месяцев - при МЛУ ТБ, преШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ;*
 - 4. Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ;*
 - 5. При составлении режима химиотерапии пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, учитываются результаты определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала;*
 - 6. У пациентов с ВИЧ-инфекцией экстренные, диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулеза и его осложнений проводятся вне зависимости от степени иммуносупрессии, наличия или отсутствия антиретровирусной терапии, исходя из наличия показаний также, как и у пациентов с отрицательным ВИЧ -статусом.*
- **Рекомендуется** консультация врача-торакального хирурга всем пациентам с МЛУ туберкулезом для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении [1, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *При туберкулезе органов дыхания применяются следующие хирургические вмешательства: резекция лёгких, пневмонэктомия, торакопластика, экстраплевральная пломбировка; операции на каверне (дренирование,*

кавернотомия, кавернопластика), видеоторакоскопическая санация полости плевры; плеврэктомия, декортикация лёгкого, торакостомия; операции на бронхах (окклюзия, резекция и пластика, реампутация культи), удаление внутригрудных лимфатических узлов, разрушение плевральных сращений для коррекции искусственного пневмоторакса [1].

3.3 Иное лечение

3.3 Подраздел 1 Коллапсотерапия

Управляемый коллапс предполагает создание охранительных условий для пораженного органа или его части в виде уменьшения эластического напряжения легкого и частичном сближении стенок каверны, а также способствует возникновению висцеро-висцеральных рефлексов, приводящих к снижению тонуса эластических и гладкомышечных элементов легкого, что способствует рубцеванию деструкции и абацилированию пациента.

- **Рекомендуется** выполнение искусственного пневмоторакса (ИП):
 - при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у пациентов при непереносимости основных химиопрепаратов (ХП), лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканьи.
 - при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки пациента к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого (на стороне наименьшего поражения) для закрытия полостей распада в легких [1, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Искусственный пневмоторакс (ИП) - метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении через иглу воздуха в грудную клетку между париетальным и висцеральным листками плевры. Искусственный пневмоторакс (ИП) назначается по строго определенным показаниям.*

Противопоказаниями к ИП являются:

1. Клинические формы:

- казеозная пневмония;
- цирротический туберкулез легких;
- экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП.

2. Каверны:

- размерами более 6 см.;
- расположенные в цирротических участках легкого;
- примыкающие к плевре;
- заблокированные (противопоказание временное).

3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;
- активное воспаление бронхов любой природы;
- стеноз бронха 2-3 степени;
- эмфизема легких;
- пневмокониоз;
- дыхательная недостаточность II-III степени;
- бронхообструктивный синдром;
- состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;
- поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС: стенокардия III-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II-III степени);
- возраст пациента старше 60 лет.

- **Рекомендуется** наложение пневмоперитонеума для повышения эффективности лечения при деструктивных формах туберкулеза при:
 - деструктивных процессах в нижних долях легких независимо от клинической формы;
 - деструктивных процессах в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможности проведения ИП;
 - кровохарканьи [1, 65, 135, 136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пневмоперитонеум (ПП) - метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении через иглу воздуха в брюшную полость. При выполнении ПП введенный в брюшную полость газ вызывает висцеро-висцеральный рефлекс, спадение лёгкого, подъём диафрагмы, усиление рёберно-диафрагмального дыхания,

повышение лимфотока, улучшение кровообращения, усиление окислительных процессов, артериализацию крови.

Противопоказания к ПП:

1. облитерация дренирующего бронха в процессе заживления каверны и образование «блокированной» каверны;
2. генерализованный, в т.ч. милиарный туберкулез;
3. дыхательная недостаточность II-III степени;
4. воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые, перерастянутый брюшной пресс;
5. активный туберкулез органов малого таза;
6. ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов;
7. амилоидоз внутренних органов;
8. ранний послеоперационный период на органах брюшной полости.

- **Рекомендуется** назначение клапанной бронхоблокации для лечения деструктивных изменений у пациентов с туберкулезом легких (в первую очередь, инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких) при:
 - длительно незакрывающейся деструкции при адекватной химиотерапии;
 - состояниях и/или обстоятельствах (непереносимость противотуберкулезных препаратов, МЛУ МБТ, сопутствующих заболеваний), обуславливающих невозможность проведения адекватной химиотерапии;
 - сопутствующих заболеваниях, повышающих риски неэффективного лечения и/или рецидива туберкулеза [65, 137-139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Клапанная бронхоблокация (КББ) – метод создания лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК) Технология КББ используется как малоинвазивный немедикаментозный метод в лечении деструктивных изменений при туберкулезе легких. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого (локальный коллапс легкого) при сохраненной дренажной функции, что достигается путем установки в просвет дренирующего бронха (сегментарного и крупнее) эндобронхиального клапана (ЭК). ЭК устроен таким образом, что при интенсивном выдохе и кашле воздух и бронхиальное содержимое выходят через него из заблокированного участка

легкого, а при вдохе туда не поступает атмосферный воздух, это и приводит к локальному коллапсу легкого иногда вплоть до ателектаза. В Российской Федерации налажено промышленное производство эндобронхиальных клапанов разных размеров.

Режим химиотерапии, на фоне которого применяется клапанная бронхоблокация, должен выбираться согласно приказу Минздрава России № 951 от 2014 г. с соблюдением принципов, изложенных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [55].

Химиотерапия должна предшествовать клапанной бронхоблокации, продолжаться во время нее и после ее завершения (извлечения ЭК). Так как метод КББ влияет только на процессы репарации, наиболее ярко проявляющиеся закрытием полостей распада (каверн), то сроки антибактериального воздействия должны соблюдаться, в соответствии с режимом химиотерапии. Настоятельно рекомендуется сочетание КББ и лечебного ИП для предупреждения перерастяжения неблокированных участков легкого, для этих целей нежелательно применять ИП из-за высокой вероятности плевральных осложнений. Можно говорить и о том, что клапанная бронхоблокация практически заменила собой лечебный пневмоторакс во фтизиатрии.

- **Рекомендуется** применение комбинированной коллапсотерапии (ИП+ПП) для повышения эффективности лечения при деструктивных формах туберкулеза при:
 - двустороннем деструктивном туберкулезе лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
 - одностороннем деструктивном туберкулезе легких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
 - рецидивирующем кровохаркании или легочное кровотечении [65, 137, 138, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Сочетанный коллапс – комбинация ИП и ИП или сочетание КББ, ИП и ИП на противоположном КББ легком.

3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия применяется для комплексного лечения пациентов и повышения эффективности лечения за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на

состояние различных систем организма пациента. [63, 141].

Патогенетическая терапия включает немедикаментозные и медикаментозные методы и средства [86, 94, 141-158].

Немедикаментозные методы:

- режим;
- лечебное питание;
- воздействие климата и других санаторных факторов;
- коллапсотерапия;
- аэрозольтерапия;
- физиотерапия.

Медикаментозные методы (лекарственная терапия):

- ирригационные растворы;
- нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты;
- препараты для лечения зуда, в т.ч. антигистаминные и анестетики;
- ферментные препараты;
- витамины;
- лекарственные средства, влияющие на обмен веществ.

Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применения диагностических методов для оценки имеющихся нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться различные методы диагностики (клинические, инструментальные, лабораторные)

- **Рекомендуется** назначение глутамил-цистеинил-глицин динатрия** при лечении пациентов с МЛУ ТБ с целью минимизации риска развития побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов [159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Полученные экспериментальные и клинические данные подтверждают потенцирующее действие глутамил-цистеинил-глицин динатрия

на противотуберкулезные лекарственные препараты основного и резервного рядов [160,161].

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов (преднизолон**) в качестве адъювантной терапии при лечении пациентов с МЛУ ТБ в следующих случаях: при туберкулезе центральной нервной системы, милиарном туберкулезе, серозитах (плеврит, перикардит) туберкулезной этиологии [162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *глюкокортикоиды должны применяться по строгим показаниям и при условии наличия адекватного режима химиотерапии. Глюкокортикоиды могут назначаться по другим показаниям индивидуально по решению врачебной комиссии. Назначение лекарственных средств может применяться с целью предотвращения и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты [1, 44,63,77, 86, 85, 136, 163-165]*

Основные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, а также алгоритмы их предупреждения и купирования описаны в приложении А3.

Специфических методов обезболивания при данной патологии не применяется.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Реабилитация пациентов с туберкулезом начинается с самого начала лечения пациента, т.к.двигательный режим и особая высокобелковая диета, будучи методами патогенетического лечения, направлены на восстановление здоровья пациента. С этой точки зрения, к реабилитационным мероприятиям относят также все другие медикаментозные и немедикаментозные компоненты патогенетического лечения, основной задачей которого является восстановление специфической и неспецифической реактивности организма пациента. Если пациенту оказывается психологическая и/или социальная поддержка для формирования приверженности к лечению, то и эти мероприятия можно отнести к разряду реабилитационных.

- **Рекомендуется** санаторный этап для пациентов с туберкулезом, получающих лечение в фазе продолжения при отсутствии противопоказаний [166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В приложении 23 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм» приказа МЗ РФ №932-н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»², реабилитация заявлена как одна из основных функций фтизиатрического санатория: «10.... Функциями Санатория являются:

- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности пациентов с туберкулезом;

- проведение профилактических и реабилитационных мероприятий лицам, излеченным от туберкулеза, или лицам, получившим специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь...»

Если реабилитационные мероприятия в процессе основного лечения туберкулеза оказались неэффективными, то пациент признается инвалидом. Наибольший пик инвалидности по причине туберкулеза отмечался в 2006 году, когда инвалидность составила 68,2 на 100 тысяч населения; к 2016 году показатель снизился более чем в два раза - 30,9.

Получение инвалидности не следует рассматриваться как этап, на котором можно прекратить реабилитацию пациента с туберкулезом. Каждый пациент, страдающий туберкулезом, которому была присвоена группа инвалидности, согласно статье 9 Федерального закона "О социальной защите инвалидов в Российской Федерации" от 24.11.1995 N 181-ФЗ должен иметь план реабилитации: «реабилитация инвалидов - система и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, общественной, профессиональной и иной деятельности... Основные направления реабилитации и абилитации инвалидов включают в себя: медицинскую реабилитацию, реконструктивную хирургию, протезирование и ортезирование, санаторно-курортное лечение...». Невыполнение этого плана, часто включающего хирургическую операцию, является грубым нарушением индивидуальной программы реабилитации.

«Статья 11. Индивидуальная программа реабилитации или абилитации инвалида. Отказ инвалида (или лица, представляющего его интересы) от

² Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», приложение №23 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм»

индивидуальной программы реабилитации или абилитации в целом или от реализации отдельных ее частей освобождает соответствующие органы государственной власти, органы местного самоуправления, а также организации независимо от организационно-правовых форм и форм собственности от ответственности за ее исполнение....».

- **Рекомендуется** проведение аэротерапии больным туберкулезом на этапе санаторно-курортного лечения [167,168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Аэротерапия - лечебное применение воздуха открытых пространств, прогулки, продолжительную аэротерапию, воздушные ванны, аэрофитотерапию - вдыхание свежего воздуха, насыщенного целебными летучими веществами, выделяемыми растениями. Такое лечение проводится после интенсивной фазы химиотерапии. Продолжительность лечения устанавливает санаторно-курортная комиссия, окончательно — врачебная комиссия санатория, в среднем она составляет от 1 – 2 до 6 месяцев и более в зависимости от результатов лечения, развития МЛУ. Лечение на климатических курортах показано также больным, у которых морские купания, солнцелечение, круглосуточная аэротерапия могут быть использованы в качестве дополнительных стимулирующих факторов для достижения клинического излечения.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика туберкулеза в настоящее время складывается из комплекса мероприятий и основывается на требованиях, изложенных в Постановлении Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»³.

Различают социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулеза.

К мерам социальной профилактики относят:

- *оздоровление условий труда и быта;*
- *формирование здорового образа жизни;*

³ Федеральный закон № 181-ФЗ от 24.11.1995 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации»

- *нормативная регуляция миграции;*
- *борьба с алкоголизмом и наркоманией;*
- *социальная поддержка малоимущих, бездомных, прибывших из мест лишения свободы⁴;*
- *соблюдение санитарно-гигиенических норм во ФСИИ.*

Под санитарной профилактикой понимают планомерную организацию и проведение системы санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на предохранение здоровых людей от заражения и заболевания туберкулезом. К санитарной профилактике относятся меры по ограждению наиболее уязвимых контингентов населения от пациентов с заразными формами туберкулеза и ограничение допуска лиц, больных туберкулезом, к работе в некоторых профессиях. В соответствии со специальной инструкцией пациенты с активными формами туберкулеза не допускаются к работе в родильных домах, лечебно-профилактических, воспитательных, оздоровительных и спортивных учреждениях для детей и подростков, в пищевой, промышленности, школах, на предприятиях общественного питания, в коммунальном хозяйстве и общественном транспорте.

Вторая составляющая санитарной профилактики - социальные, противоэпидемические и лечебно-профилактические мероприятия в очагах туберкулезной инфекции. Основную опасность для окружающих представляют пациенты с активным туберкулезом органов дыхания, выделяющие МБТ; в том числе, наиболее тяжелые из них — пациенты с МЛУ ТБ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ.

Согласно приложению № 12 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 №109 «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза» в зависимости от риска возникновения новых заболеваний очаги подразделяют на 5 групп: очаги с наибольшим риском заражения туберкулезом, с меньшим риском, минимальным и потенциальным риском, а также очаги зоонозного туберкулеза⁵.

Появление пациентов с МЛУ ТБ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ и коинфекцией ТБ/ВИЧ сформировало новые типы очагов; по новым Санитарным правилам лица с ВИЧ-

⁴ Постановление Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»

⁵ Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», приложение №12 «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза»

инфекцией, контактирующие с больными туберкулезом, должны быть удалены из очага туберкулезной инфекции.

Третьей составляющей санитарной профилактики является санитарно-просветительная работа среди населения. В первую очередь, самому пациенту необходимо привить необходимые гигиенические навыки, от которых во многом будет зависеть здоровье окружающих его людей. Санитарное просвещение лиц, контактных с пациентами-бактериовыделителями, особенно среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, должно быть направлено на разъяснение необходимости регулярного обследования в диспансере, важности длительного и систематического проведения мероприятий в очаге туберкулеза.

Под специфической профилактикой понимают вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ и химиопрофилактику. Проведение вакцинации и ревакцинации осуществляется согласно Национальному календарю прививок⁶.

Рекомендуется проводить химиопрофилактику туберкулеза пациентам с ВИЧ-инфекцией при первичном установлении диагноза ВИЧ-инфекции [169-172].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Химиопрофилактика также рекомендована лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (пациентам, начинающим терапию селективными иммунодепрессантами, ингибиторами интерлейкина, ингибиторами фактора некроза опухоли, находящимся на диализе, готовящимся к трансплантации органов или переливанию крови, пациентам с пневмокониозом), лицам из бытового контакта с больным активным туберкулезом с бактериовыделением. Решение о необходимости проведения повторных курсов химиопрофилактики туберкулеза лицам с ВИЧ-инфекцией принимается в индивидуальном порядке решением ВК на основании веских клинических показаний.

- Рекомендуется пациентов с ВИЧ-инфекцией в начале диспансерного наблюдения тестировать на наличие латентной туберкулезной инфекции [174]

⁶ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *если в начале диспансерного наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией тестирование не проводилось, его необходимо выполнить при следующем обращении к врачу и рекомендовать химиопрофилактику туберкулеза.*

Рекомендуется химиопрофилактику туберкулеза, за исключением лиц из контакта с МЛУ ТБ, осуществлять по одному из альтернативных режимов. Химиопрофилактику туберкулеза у лиц их контакта с МЛУ ТБ проводить с использованием #левофлоксацина**. [171, 174-179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *выбор режима у лиц с ВИЧ-инфекцией определяется лекарственными взаимодействиями прежде всего с АРТ, доступности и пожеланий пациента. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, важно учитывать лекарственные взаимодействия с противотуберкулезными препаратами, проверять на сайте <https://www.hiv-druginteractions.org>*

В настоящее время диспансерное наблюдение пациентов с туберкулезом осуществляется в соответствии Приказом Минздрава России от 13.03.2019 N 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за пациентами с туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н»⁷.

⁷ Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 127н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н"

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается пациенту с туберкулезом органов дыхания согласно приказу Минздрава России №932н от 15.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

При выявлении у пациента туберкулеза, он ставится на учет в противотуберкулезной организации, и решением ВК определяется место лечения пациента. Лечение пациента с диагнозом «туберкулез» может осуществляться:

- в круглосуточном противотуберкулезном стационаре;
- в дневном стационаре;
- в туберкулезном санатории;
- амбулаторно.

Показанием для госпитализации пациента с туберкулезом в круглосуточный стационар являются:

- 1) выявление бактериовыделения, определяемого любым микробиологическим методом, независимо от наличия или отсутствия других, ниже приведенных показаний. Исключением может стать только пациент, выделяющий МБТ, категорически в письменной форме отказывающийся от госпитализации, но к такому пациенту применима статья 10 77-ФЗ;
- 2) наличие осложнений туберкулеза (легочно-сердечная недостаточность, легочное кровохарканье и кровотечение, свищи в бронхах, спонтанный пневмоторакс и др.) независимо от бактериовыделения;
- 3) среднетяжелое и тяжелое течение туберкулеза независимо от бактериовыделения;
- 4) появление среднетяжелых, тяжелых неустраняемых побочных реакций на противотуберкулезные препараты при амбулаторном лечении независимо от бактериовыделения;
- 5) наличие сопутствующих заболеваний среднетяжелого или тяжелого течения;
- 6) наличие одного и более отягощающих эпидемических факторов (проживание в коммунальной квартире, общежитии, в квартире с детьми 0-17 лет, беременными и др.);
- 7) наличие отягощающих социальных факторов, снижающих приверженность пациента к лечению;
- 8) отсутствие приверженности к лечению на амбулаторном этапе лечения, зафиксированное врачебной комиссией;
- 9) сочетание медицинских, эпидемических и социальных показаний к госпитализации.

Решение о сроках и организационной форме лечения больного принимается врачебной комиссией в каждом случае индивидуально, в зависимости от клинических, бактериологических и социальных особенностей.

Продление стационарного этапа лечения и сроки продления определяются решением врачебной комиссии с учетом медицинских, социальных и эпидемических факторов.

При отсутствии медицинских, эпидемических и социальных причин для продолжения лечения в условиях круглосуточного стационара пациент продолжает лечение в условиях:

- дневного стационара;
- туберкулезного санатория;
- амбулаторно.

В условиях дневного стационара получают полный курс лечения пациенты с туберкулезом органов дыхания без распада и бактериовыделения. Однако для таких пациентов имеются определенные ограничения лечения в дневном стационаре:

- 1) пациенты должны находиться в удовлетворительном состоянии, заболевание должно протекать бессимптомно или малосимптомно;
- 2) должны отсутствовать осложнения туберкулеза;
- 3) сопутствующие заболевания должны быть в легкой форме или отсутствовать;
- 4) побочные реакции на противотуберкулезные препараты должны отсутствовать или быть в легкой, быстро устранимой форме;
- 5) пациенты не должны иметь отягощающих эпидемических факторов (очаги III степени эпидемической отягощенности очагов туберкулезной инфекции согласно приложению №12 приказа Минздрава России №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»);
- 6) пациенты не должны иметь отягощающих социальных факторов, должны быть сформирована приверженность лечению.

Кроме того, в условиях дневного стационара могут получать лечение все пациенты, успешно завершившие интенсивную фазу лечения, если, по решению врачебной комиссии, у них не выявлено медицинских, социальных и/или эпидемических показаний для дальнейшего стационарного лечения. Такие пациенты получают контролируемое лечение на фазе продолжения в условиях дневного стационара на весь срок фазы или частично, чередуя с санаторным этапом.

Пациенты с туберкулезом, успешно завершившие интенсивную фазу химиотерапии, могут продолжить лечение в условиях туберкулезного санатория.

В исключительных случаях, когда пациент категорически отказывается от госпитализации или посещения дневного стационара ввиду эпидемической опасности туберкулезной инфекции, ему организуют лечение в режиме стационара на дому, при котором пациента ежедневно посещает медицинский работник для осуществления контролируемого лечения.

Амбулаторное лечение выполняется в противотуберкулезных диспансерах, не имеющих дневного стационара; при этом соблюдаются вышеприведенные показания для лечения в дневных стационарах. В большинстве случаев амбулаторное лечение пациентов с туберкулезом – это долечивание (часто - после санаторного этапа) на фазе продолжения основного курса химиотерапии.

После окончания основного курса лечения при исчезновении всех клинико-рентгенологических и микробиологических признаков активного туберкулеза, подтвержденных систематическим обследованием пациента, он считается клинически излеченным и переводится в III группу диспансерного учета для дальнейшего диспансерного наблюдения и реабилитации.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Частота развития туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в 21 раз выше по сравнению с общей популяцией. ВИЧ-инфекция влияет на патогенез заболевания и может ухудшить прогноз течения туберкулеза, особенно в условиях иммуносупрессии. Туберкулез является ведущей причиной смерти лиц с ВИЧ-инфекцией. В связи с этим подходы по диагностике и лечению туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией рассматриваются отдельно [177].

- При каждом обращении пациента с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью **рекомендуется** проводить скрининг клинических проявлений туберкулеза: кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела [178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Для этиологической диагностики туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции **рекомендуется** применять методы, используемые при диагностике туберкулеза как моноинфекции [178,179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- У пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания **рекомендуется** при подозрении на туберкулез использовать «быстрые» молекулярно-генетические и культуральные методы диагностики и определения маркеров резистентности возбудителя туберкулеза, в связи с остро прогрессирующим характером развития туберкулеза [180-184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется при генерализованных формах туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции исследовать различные материалы, полученные от пациента (кровь, моча, мокрота, отделяемое из свищей, кал и т.д.) на выявление МБТ [168-185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и ТБ назначать антиретровирусную терапию (АРТ) в течение 2 недель от момента начала противотуберкулезной терапии вне зависимости от количества CD4+-лимфоцитов [186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с туберкулезным менингитом на фоне ВИЧ-инфекции начало АРТ рекомендовано отложить минимум на 4 недели (но начать в течение восьми недель) после начала лечения туберкулезного менингита. [186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Эмпирическое назначение противотуберкулезных препаратов при подозрении на туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией **рекомендуется** в случае тяжелого состояния пациента для снижения риска летального исхода [178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пробная противотуберкулезная тест-терапия с применением четырех противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно чувствительного туберкулеза (с обязательным включением рифампицина** или рифабутина**) назначается при подозрении на туберкулез в отсутствие достоверных маркеров специфического воспаления при тяжелом состоянии пациента. Состояние должно быть расценено как «тяжелое» при наличии хотя бы одного из следующих четырех признаков: невозможность передвигаться без посторонней помощи, частота дыхания 30 в минуту и более, частота сердечных сокращений 120 в минуту и более, лихорадка 39°C и выше. Оценка результатов пробной противотуберкулезной тест-терапии проводится не позднее 10-14 дня от ее начала, основываясь на динамике симптомов интоксикации, в первую очередь, по динамике снижения температуры тела.

Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводится врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, который назначает антиретровирусную терапию и проводит её мониторинг, осуществляет консультативную помощь в профилактике, диагностике и лечении других вторичных и оппортунистических заболеваний.

Основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у лиц без ВИЧ-инфекции. Важно учитывать межлекарственные взаимодействия между ПТТ и АРТ.

- Рекомендовано одновременно с началом АРТ назначение #преднизолона** для профилактики синдрома восстановления иммунной системы. При назначении преднизолона** важно быть уверенным в эффективном лечении туберкулеза согласно лекарственной чувствительности возбудителя или риска МЛУ ТБ. [187,188]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: Профилактика синдрома восстановления иммунной системы у лиц с туберкулезом с CD4 менее 100 клеток/мкл, которые начали ПТТ до АРТ, одновременное начало АРТ и профилактического введения преднизолона, может снизить риск ТБ-ассоциированного СВИС на 30%. Преднизолон назначается в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, затем по 20 мг в сутки в течение еще двух недель.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
Этап постановки диагноза		
1.	Выполнен объем физикального обследования	Да/Нет
2.	Выполнен анализ крови: общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет
3.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) пациентам с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких для выявления МБТ – не менее двух исследований	Да/Нет
4.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам	Да/Нет
5.	Выполнено микробиологические (культуральные) исследования мокроты или другого диагностического материала для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста	Да/Нет
6.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда - изониазиду** и рифампицину** или как минимум к рифампицину**.	Да/Нет
7.	Выполнено определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам второго ряда - лекарственным препаратам группы фторхинолонов	Да/Нет
8.	Выполнена рентгенография легких	Да/Нет
9.	Выполнена внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
10	Выполнена бронхоскопия у пациентов с туберкулезом органов дыхания при отрицательных результатах микробиологического (культурального) и молекулярно-биологического исследований	Да/Нет
Этап противотуберкулезного лечения		
11	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза	Да/Нет
12	Проведена химиотерапия по режиму изониазид**-резистентного туберкулеза	Да/Нет
13	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза	Да/Нет
14	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза	Да/Нет
15	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии ШЛУ туберкулеза	Да/Нет
16	Выполнено повторное микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу – не менее одного исследования в месяц	Да/Нет
17	Выполнено повторное микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) для мониторинга эффективности лечения в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца	Да/Нет
18	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу - не менее одного исследования в месяц.	Да/Нет
19	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) для мониторинга эффективности лечения в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца .	Да/Нет
20	Выполнена контрольная рентгенография легких для мониторинга эффективности лечения не реже одного раза в два месяца	Да/Нет
21	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи 1 раз в месяц	Да/Нет
22	Выполнена консультация врача-торакального хирурга для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении пациентам с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ туберкулезом	Да/Нет

Список литературы

1. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.
2. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other aerobic Actinomycetes; approved standard. NCCLS document M-24A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, Vol. 26, N 23, 2007
3. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains. Trends Microbiol. 2002;10:45–52
10.1016/S0966-842X(01)02277-6
4. Munro SA et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of the Beijing strain family in Russia. Journal of the American Medical Association, 2005. 293: 2726–2731.
5. Vyazovaya A., Mokrousov I., Zhuravlev V., Solovieva N., Otten T., Vishnevsky B., Narvskaya O. Dominance of the Beijing genotype among XDR Mycobacterium tuberculosis strains in Russia/ International Journal of Mycobacteriology, v. 4, (2015), p. 84 – 85.
6. World Health Organization. Tuberculosis handbook. Geneva: WHO, 1998.
7. WHO/IUATLD Antituberculosis drug resistance in the world. Report No 3. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva: WHO, 2004
8. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization, 2014
(http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1, accessed 5 March 2015)
9. NIAID Tuberculosis Working Group. NIAID research agenda. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. 2007. URL:
<http://www3.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/Research/PDF/MDRXdRTBresearchAgenda06-06-07.pdf>.
10. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. - 5th ed. Geneva: WHO, 2015.
11. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec 2006; No81 (45):430–432.
12. Sotgiu G., Ferrara G., Matteelli A. et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: A systematic review by TBNET. Eur Respir J 2009; No33 (4):871–881.

13. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020: WHO, 2020.
14. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачёв, С.Б. Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.
15. Зубань О. Н., Комяков Б. К. Хирургическая коррекция малого мочевого пузыря / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю. Н. Левашева. - СПб.: Стикс, 2011. — 227 с.
16. Lyon S, Rossman M. 2017. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectrum* 5(1):TNMI7-0032-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016.
17. Sreeramareddy CT, Qin ZZ, Satyanarayana S, Subbaraman R, Pai M. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in India: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(3):255–66.
18. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
19. Subbaraman R, Nathavitharana RR, Satyanarayana S, Pai M, Thomas BE, Chadha VK, Rade K, Swaminathan S, Mayer KH. The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. *PloS Med.* 2016 Oct 25;13(10):e1002149. doi: 10.1371/journal.pmed.1002149.
20. Singh P1, Saket VK2, Kachhi R. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols. *Front Biosci (Elite Ed).* 2019 Jan 1;11:38-60.
21. Kunkel A, Abel Zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.
22. Ho J, Marks GB, Fox GJ. The impact of sputum quality on tuberculosis diagnosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 May; 19(5):537-44. doi: 10.5588/ijtld.14.0798.
23. Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE et al. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases,* 2013, 13:147–154.
24. IUATLD . Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low income Countries: technical guide. 5. Paris: IUATLD; 2000.
25. Lu C, Liu Q, Sarma A, Fitzpatrick C, Falzon D, Mitnick CD. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One.* 2013;8(2):e56074. doi: 10.1371/journal.pone.0056074.

26. Bonnett LJ, Davies GR Quality of outcome reporting in phase II studies in pulmonary tuberculosis. *Trials*. 2015 Nov 14;16:518. doi: 10.1186/s13063-015-1050-1.
27. Hepple P, Ford N, Mc Nerney R Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):579-88. doi: 10.5588/ijtld.11.0617
28. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I. et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2012; No39 (4):807–819. URL: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00203811>
29. Bauer M, Leavens A, Schwartzman K. A systematic review and meta-analysis of the impact of tuberculosis on health-related quality of life. *Quality of Life Research* 2013;22(8):2213–2235
30. Bemer P., Palicova F., Rüscher-Gerdes S. et al. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 system for susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2002; No 40 (1):150-154.
31. Lin S. Y., Desmond E., Bonato D. et al. Multicenter evaluation of Bactec MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis complex. *J Clin Microbiol* 2009; No47 (11):3630–3634.
32. Pfyffer G. E., Bonato D.A., Ebrahimzadeh A. et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol* 1999; No37 (10):3179–3186.
33. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006; No44 (3):688-692.
34. Siddiqi S. H., Rüscher-Gerdes S. MGIT procedure manual. For BACTEC MGIT 960 TB system (Also applicable for Manual MGIT). Mycobacteria growth indicator tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects. Foundation for innovative new diagnostics, 2006.
35. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2014, doi:10.1183/09031936.00007814
36. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2008, 32:1165–1174

37. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert(R) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2010. Oct;10(7):937-46
38. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5: 62-70
39. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; No377 (9776): 1495–1505
40. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.W. et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014; No44 (1):23–63.
41. Rapid diagnostics of tuberculosis and its resistances. Nehren: Germany: Hain lifescience GmbH, 2015. http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf.
42. Hillery N., Groessl E.J., Trollip A. et al. The global consortium for drug-resistant tuberculosis diagnostics (GCDD): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis. *Trials* 2014; No15: 434 - 434.
43. Lienhardt C et al. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2010, 16(3):186–193..
44. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H.J. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; No38 (3):516–528.
45. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. 2006. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect. Dis.* 6:710–725
Wikman-Jorgensen P, Llenas-García J, Hobbins M, Ehmer J, Abellana R, Gonçalves AQ, Pérez-Porcuna TM, Ascaso C. Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB and MDR-TB in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014 Oct;44(4):973-84. doi: 10.1183/09031936.00079614.
46. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, Cambau E, Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J*

- Antimicrob Chemother. 2012 Apr;67(4):819-31. doi: 10.1093/jac/dkr566. Epub 2012 Jan 25.
47. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jun;71(6):1520-31. doi: 10.1093/jac/dkw015. Epub 2016 Feb 29
 48. Chang KC, Yew WW, Chan RC. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1551–61.
 49. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1185–92
 50. Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, Ganiats T, Brodine S, Alcaraz J, Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review. *PLoS One.* 2015 Mar 27;10(3):e0120470. doi: 10.1371/journal.pone.0120470. eCollection 2015.
 51. D. Falzon, N. Gandhi, G.B. Migliori, G. Sotgiu, H. Cox, T.H. Holtz, M.G. Hollm-Delgado, S. Keshavjee, K. DeRiemer, R. Centis, L. D’Ambrosio, C. Lange, M. Bauer, and D. Menzies. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013 Jul; 42(1): 156–168.
 52. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Geneva, World Health Organization, 2013
 53. Curtis J. Impact of x-ray screening programmes for active tuberculosis in homeless populations: asystematic review of original studies. *J Public Health (Oxf).* 2016 Mar;38(1):106-14. doi: 10.1093/pubmed/fdv014.
 54. Piccazzo R1, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 May;91:32-40. doi: 10.3899/jrheum.140100.
 55. Kienzl-Palma D, Prosch H. Thoracic manifestation of tuberculosis. *Radiologe,* 2016 Oct;56(10):866-873.
 56. Alkabab YM, Enani MA, Indarkiri NY, Heysell SK. Performance of computed tomography versus chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis with and

- without diabetes at a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist.* 2018, 3;11:37-43. doi: 10.2147/IDR.S151844.
57. Bauer CM, Schmähl A, Kreuter M. Imaging and Laboratory Diagnostics for Tuberculosis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 May;233(5):587-93. doi: 10.1055/s-0042-104062.
58. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745–55.
59. Mondoni M, Repositi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2017 Nov;64:27-37. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008. Epub 2017 Aug 31.
60. Ha Y. W. et al. Rare case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis in conjunction with tuberculosis: A case report // *Medicine.* – 2017. – Т. 96. – №. 42.
61. Lee Y. J. et al. Pulmonary histoplasmosis identified by video-assisted thoracic surgery (VATS) biopsy: A case report // *Journal of Korean medical science.* – 2018. – Т. 33. – №. 2.
62. Xia Z. Qiao K., He J. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery // *Journal of thoracic disease.* – 2017. – Т. 9. – №. 9. – С. 3307.
63. Парфенова Т.А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни лёгких,* 2016, том 94, № 9, с. 49-52
64. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–34. 88
65. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Черноусова Л.Н., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н., Аксенова В.А., Баласанянц Г.С., Барышникова Л.А., Валиев Р.Ш., Казенный Б.Я., Казимирова Н.Е., Карпина Н.Л., Каюкова С.И., Клевно Н.И., Комиссарова О.Г., Ларионова Е.Е., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Морозова Т.И., Перфильев А.В., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Издание второе ООО «НЬЮ ТЕРРА, 2016. – 52с
66. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization,* 2004, 82:935–939.

67. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 29;(5):CD003343. doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4.
68. Mota L, Al-Efraij K, Campbell JR, Cook VJ, Marra F3, Johnston J. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Jun;20(6):819-26. doi: 10.5588/ijtld.15.0803.
69. Lee H., Jeong BH., Park HY., Jeon K., Huh H J., Lee NY., Koh WJ. Treatment Outcomes with Fluoroquinolone-Containing Regimens for Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jan; 60(1): 471–477.
70. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С., Богородская Е.М., Борисов С.Е., Валиев Р.Ш., Казенный Б.Я., Казиминова Н.Е., Краснов В.А., Ловачева О.В., Малиев Б.М., Марьяндышев А.О., Морозова Т.И., Самойлова А.Г., Севастьянова Э.В., Скорняков С.Н., Смердин С.В., Стаханов В.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Издание третье РОФ – Москва, 2015. – 68 с.
71. Fryatt RJ. Review of published cost effectiveness studies on tuberculosis treatment programmes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:101–109.
72. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):223-234. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.
73. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265-275. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30078-X.
74. Seifert M., Catanzaro D., Catanzaro A., Rodwell T. C. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis: A systematic review *PLoS One* 2015; No10 (3): e0119628.
75. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012; No9 (8):e1001300. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
76. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018 Dec;77(6):469-478. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004. Epub 2018 Oct 16.

77. Meyssonier V., van Bu Th., Veziris N. et al. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005–2010 retrospective cohort analysis. *DVC Infect Dis* 2014; No14:18-18.
78. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2009; 9:153-61.
79. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009 Sep 9;4(9):e6914..
80. Akçakir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis: MSc thesis. Monreal, 2010.
81. Chunlan Zheng, Xiufen Hu, Li Zhao, Minhui Hu, Feng Gao Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we know enough?// *Dove Medical Press Limited*, 2017; 11: 2957-2968
82. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J* 2015; No46 (5):1461–1470.
83. Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, Essack S, Padayatchi N. A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis/*J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;57(11):1369-1386. doi: 10.1002/jcph.968
84. Miotto P., Cabibbe A.M., Feuerriegel S. Mycobacterium tuberculosis pyrazinamide resistance determinants: a multicenter study. *MBio* 2014; No5 (5):01819–01820.
85. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J* 2016; 47: 394–402.
86. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, interim policy guidance. Geneva: WHO, 2013. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf.
87. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Campos Caoili J, Cho SN, Erokhin VV, Ershova J, Gler MT, Kazenny BY, Kim HJ, Kliiman K, Kurbatova E, Kvasnovsky C, Leimane V, van der Walt M, Via LE, Volchenkov GV, Yagui MA, Kang H; Global PETTS Investigators, Akksilp R, Sitti W, Wattanaamornkiet W, Andreevskaya SN, Chernousova LN, Demikhova OV, Larionova EE, Smirnova TG, Vasilieva IA, Vorobyeva AV, Barry CE 3rd, Cai Y, Shamputa IC, Bayona J, Contreras C, Bonilla C, Jave O, Brand J, Lancaster J, Odendaal R, Chen MP, Diem L, Metchock B, Tan K, Taylor A, Wolfgang M, Cho E, Eum SY, Kwak HK, Lee J, Lee J, Min S, Degtyareva I, Nemtsova ES, Khorosheva T,

- Kyryanova EV, Egos G, Perez MT, Tupasi T, Hwang SH, Kim CK, Kim SY, Lee HJ, Kuksa L, Norvaisha I, Skenders G, Sture I, Kummik T, Kuznetsova T, Somova T, Levina K, Pariona G, Yale G, Suarez C, Valencia E, Viiklepp P. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1406-17. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60734-X. Epub 2012 Aug 30.
88. Flor de Lima B, Tavares M. Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Clin Respir J*. 2014 Jan;8(1):11-23. doi: 10.1111/crj.12044. Epub 2013 Oct 1.
89. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):621-9.
90. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle*. 1981 Jun;62(2):95-102.
91. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study // *Tubercle*. 1986 Mar;67(1):5-15.
92. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council // *Am Rev Respir Dis*. 1986 May;133(5):779-83.
93. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications // *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:S231–S279. 88
94. Johnston JC, Campbell JR, Menzies D. Effect of Intermittency on Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis: An Updated Systematic Review and Metaanalysis. *lin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1211-1220. doi: 10.1093/cid/cix121 66
95. Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Генерализованный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях северного региона. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018;(4):20-23
96. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
97. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза, Москва, 2015,24с
98. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

99. Fox GJ, Benedetti A, Mitnick CD, Pai M, Menzies D, The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Propensity score-based approaches to confounding by indication in individual patient data meta-analysis: non-standardized treatment for multidrug resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151724.
100. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Преснова С.Э., Курочкина Н.П., Сотников А.С., Лещева Н.А., Васильева И.А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):5-10. 123
101. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig*. 2019 Oct 18. pii: S2212-5345(19)30105-4. doi: 10.1016/j.resinv.2019.08.004.
102. Sarathy J, Blanc L, Alvarez-Cabrera N, O'Brien P, Dias-Freedman I, Mina M, Zimmerman M, Kaya F, Ho Liang HP, Prideaux B, Dietzold J, Salgame P, Savic RM, Linderman J, Kirschner D, Pienaar E, Dartois V. Fluoroquinolone Efficacy against Tuberculosis Is Driven by Penetration into Lesions and Activity against Resident Bacterial Populations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5).
103. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017 Mar 22;49(3).
104. 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
105. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J* 2016; 47: 394–402.
106. Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, Brand J, Ershova J, Tupasi T, Caoili JC, Dalton T, Contreras C, Yagui M, Bayona J, Kvasnovsky C, Leimane V, Kuksa L, Chen MP, Via LE, Hwang SH, Wolfgang M, Volchenkov GV, Somova T, Smith SE, Akksilp S, Wattanaamornkiet W, Kim HJ, Kim CK, Kazenny BY, Khorosheva T, Kliiman K, Viiklepp P, Jou R, Huang AS, Vasilyeva IA, Demikhova OV; Global PETTS Investigators. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Relation to Treatment and Initial Versus Acquired Second-Line Drug Resistance *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):418-30. doi: 10.1093/cid/civ910. Epub 2015 Oct 27.

107. Millard J, Pertinez H, Bonnett L, Hodel EM, Dartois V, Johnson JL, Caws M, Tiberi S, Bolhuis M, Alffenaar JC, Davies G, Sloan D. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jul 1;73(7):1755-1762.
108. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Oct;17(10):1257-66.
109. Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачев, Л.Н. Черноусова, Т.Р. Багдасарян. *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2017. - № 10. – С. 9 – 15
110. Gler M. T. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *New England Journal of Medicine.* – 2012. – Т. 366. – №. 23. – С. 2151-2160.
111. von Groote-Bidlingmaier F, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Mar;7(3):249–59.
112. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(23):2151-2160.
113. Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б. и др. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2019;97(11):67-68
114. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
115. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
116. Muniyandi M1, Ramachandran R. Current and developing therapies for the treatment of multi drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in India. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Sep;18(13):1301-1309.
117. Riccardi N, Alagna R, Saderi L, Ferrarese M, Castellotti P, Mazzola E, De Lorenzo S, Viggiani P, Udwardia Z, Besozzi G, Cirillo D, Sotgiu G, Codecasa L; for StopTB Italia

- Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis.* 2019 Jun 28;19(1):564.
118. Harouna SH, Ortuno-Gutierrez N, Souleymane MB, Kizito W, Morou S, Boukary I, Zolfo M, Benedetti G, Piubello A. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger.
 119. Quenard F, Fournier PE, Drancourt M, Brouqui P. Role of second-line injectable antituberculosis drugs in the treatment of MDR/XDR tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Aug;50(2):252-254.
 120. Cambronero-Rojas A, Torres-Vergara P, Godoy R, von Plessing C, Sepúlveda J, Gómez-Gaete C. Capreomycin oleate microparticles for intramuscular administration: Preparation, in vitro release and preliminary in vivo evaluation. *J Control Release.* 2015 Jul 10;209:229-37
 121. Lee SFK, Laughon BE, McHugh TD, Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 May;25(3):271-280.
 122. Moodley R, Godec TR; STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016 Mar;25(139):29-35.
 123. Van Deun A, Decroo T, Tahseen S, Trébucq A, Schwoebel V, Ortuno-Gutierrez N, de Jong BC, Rieder HL, Piubello A, Chiang CY. WHO 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Oct 15. pii: S0924-8579(19)30277-8.
 124. Tiberi S, Zumla A2, Migliori GB. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):1063-1085.
 125. Saha A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Pandey KV, Kate AH, Leuppi JD, Tamm M, Chhajed PN. Factors affecting outcomes of individualised treatment for drug resistant tuberculosis in an endemic region. *Indian J Tuberc.* 2019 Apr;66(2):240-246.
 126. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Apr 27;5(9):a017863.

127. Wells W.A., Boehme C.C., Cobelens F.G.J. Alignment of new tuberculosis drug regimens and drug susceptibility testing: a framework for action. *Lancet Infect Dis* 2013; No13 (5):449–458.
128. Lee M, Cho SN, Barry CE 3rd, Song T, Kim Y, Jeong I. Linezolid for XDR-TB-- Final Study Outcomes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):290-1.
129. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3:CD012836
130. Maryandyshev A, Pontali E., Tiberi S., et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017 Oct, v.23 (10)
131. Гайда А.И., Свешникова О.М., Верховая В.Н., Махмаева С.В., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области. *Туберкулез и болезни лёгких, Туберкулез и болезни лёгких*, 2018;96(7):5-10
132. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):621-9. 112
133. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2016.
134. WHO Regional Office for Europe The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB, 2014
135. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6–16
136. Васильева И.А., Сигаев А.Т., Чуканов В.И. Искусственный пневмоперитонеум в комплексном лечении больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2006. – №8. – С.23-26.
137. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких. – Барнаул, 2008. – 29 с.
138. Ловачева О.В., Сивокосов И.В., Эргешов А.Э., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с

- детструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №10. – С.58-61.
139. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Туровцева Ю.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Эндобронхиальный клапан в лечении деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – №5. – С.28-29.
140. Кильдюшева Е.И., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Мотус И.Я., Залетаева Г.Е., Савельев А.В. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 69-75.
141. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / Проблемы туберкулеза. – 2009. –№11. –С.3–8.
142. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Розенберг О.А. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата природного сурфактанта «сурфактант-БЛ». Методические рекомендации. – М., 2010. – 22с.
143. Méndez-Samperio P. Immunotherapy for human TB: evidence for adjuvant activities of some host defense peptides against TB./Immunotherapy, 2014;6(4):363-5. doi: 10.2217/imt.14.8.
144. Wang M, Guan X, Chi Y, Robinson N, Liu JP. Chinese herbal medicine as adjuvant treatment to chemotherapy for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): A systematic review of randomised clinical trials. /Tuberculosis (Edinb.) 2015 Mar 18. pii: S1472-9792(14)20598-1.
145. Абрамова Н.Н., Симбирцев А.С., Долгушин И.И. Влияние Бестима и Беталейкина на иммунный статус больных с вторичными иммунодефицитными состояниями при вакцинации против вирусного гепатита В // Цитокины и воспаление.-2004.-Т.3.-№4.-С.29-35
146. Зурочка В.А., Долгушин И.И., Симбирцев А.С. Влияние иммуномодулятора Бестим *in vitro* на спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов IFN γ , IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10 иммунокомпетентными клетками крови здоровых лиц // Цитокины и воспаление.-2007.-Т.6.-№1.-С.31-35
147. Simbirtsev A., Kolobov A., Zabolotnych N., Pigareva N., Konusova V., Kotov A., Variouchina E., Bokovanov V., Vinogradova T., Vasilieva S., Tuthill C. Biological Activity of Peptide SCV-07 Against Murine Tuberculosis // Russ J Immunol.-2003.-V.8.-N1.-P.11-22

148. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных цитокинов автореферат дисс. канд. мед. наук / СПб. – 2001. – 24с.
149. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом автореферат дисс. канд. мед. наук / СПб. – 2000. – 20с.
150. Васильева Г.Ю. Повышение эффективности комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких с применением иммуномодулятора Бестим: автореферат дисс. канд. мед. наук / СПб. – 2004. – 22с.
151. Ковалева Р.Г. Амиксин в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом: автореферат дисс. канд. мед. наук / СПб. – 2006. – 22с.
152. Перельман М.И., Хомяков Ю.Н., Киселев В.И. [и др.]. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза / Проблемы туберкулеза. –2001. –№3. – С.69–72.
153. Easton D.M., Nijnik A., Mayer M.L., Hancock R. E.W. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives / Trends in Biotechnology. – 2009. – V.27, N.10. – P.582 – 590.
154. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. 2002. Cell signalling and the glutathione redox system. / Biochem. Pharmacol. 64: 1057-1064.
155. Sarin P, Duffy J, Mughal Z, Hedayat E, Manaseki-Holland S. Vitamin D and tuberculosis: review and association in three rural provinces of Afghanistan// Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(3):383-8
156. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective.//Eur J Med Res. 2016; 24;21:14.
157. Pareek M, Innes J, Sridhar S, Grass L, Connell D, Woltmann G, Wiselka M, Martineau AR, Kon OM, Dedicoat M, Lalvani A. Vitamin D deficiency and TB disease phenotype.//Thorax. 2015;70(12):1171-80.
158. Ralph AP, Waramori G, Pontororing GJ, et al. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One. 2013;8:e70032
159. Можокина Г. Н., Соколова Г. Б., Елистратова Н. А., Михайлова Л. П. Глутоксим в комплексной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулёза // Новые лекарства. – 2003. – № 5. – С. 18-20.

160. Синицин М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим -10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза)//Туб. и болезни легких. - 2010. -№ 10. -С. 3-9.
161. Синицын, М. В. Глутоксим® в хирургическом лечении больных туберкулезом легких / М. В. Синицын, И. В. Богадельникова // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 5. С. — 17–20.
162. Ordonez , M. Maiga, S. Gupta, E.A. Weinstein W.R. Bishai, and S.K. Jain. Novel Adjunctive Therapies for the Treatment of Tuberculosis. *Curr Mol Med.* 2014 Mar; 14(3): 385–395. 146
163. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Document WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva, World Health Organization, 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf 147
164. Cegielski P, Vernon A. Tuberculosis and vitamin D: what's the rest of the story?// *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):489-90Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2007:1–56.
165. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines 2010. 4th ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2009.420; 2010.
166. Г.С. Баласанянц. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научно-практический журнал. – СПб, 2013. - №4. – стр.79-83.
167. Blount RJ, Pascopella L, Barry P, Zabner J, Stapleton EM, Flood J, Balmes J, Nahid P, Catanzaro DG. Residential urban tree canopy is associated with decreased mortality during tuberculosis treatment in California. *Sci Total Environ.* 2020 Apr 1;711:134580. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134580. Epub 2019 Nov 20. PMID: 32000313; PMCID: PMC6995452. *Sci Total Environ*;
168. Ge E, Gao J, Ren Z, Liu X, Luo M, Zhong J, Fei F, Chen B, Wang X, Wei X, Peng Y. Greenness exposure and all-cause mortality during multi-drug resistant tuberculosis treatment: A population-based cohort study. *Sci Total Environ.* 2021 Jan 26;771:145422. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145422. Epub ahead of print. PMID: 33548711. *Sci Total Environ*

169. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3;
170. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO;
171. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020; 69:1-11
172. Эйсмонт Н. В. Эффективность химиопрофилактики туберкулёза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции // Урал. мед. ж. - 2011. - № 14. - С. 40-46.
173. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):45-55.
174. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010
175. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2017;167(4):248-55;
176. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS. 2016;30(10):1607-15.
177. Swindells S. et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis //New England Journal of Medicine. – 2019. – Т. 380. – №. 11. – С. 1001-1011.
178. Bracchi M. et al. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2019 //HIV medicine. – 2019. – Т. 20. – С. s2-s83.
179. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
180. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management] ВОЗ, 2018, 84с

181. Васильева И. А., Воронин Е. Е., Покровский В. В., Аксенова Валентина Александровна, Багдасарян Т. Р., Барышникова Л. А., Валиев Р. Ш., Викторова И. Б., Загдын З. М., Зимина В. Н., Казимирова Н. Е., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Клевно Надежда Ивановна, Конончук О. Н., Кравченко А. В., Ларионова Е. Е., Марьяндышев А. О., Михайловский А. М., Морозова Т. И. и другие. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Москва. 2016. 42с.
182. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol.38. – P. 516-528
183. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.* - 2011. - №2 - С. 57 -62.
184. Ерохин В.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г. Биочиповая технология повышает эффективность лечения МЛУ туберкулеза // *Современные медицинские технологии.* – 2010. – №5. – С.82-83.
185. Dowdy D. W., Lourenc,o M. C., Cavalcante S. C. et al. Impact and cost effectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIV infected Brazilian adults // *PLoS.* –2008. – Vol. 3. –P. e4057.
186. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
187. Meintjes G. et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS (London, England).* – 2010. – Т. 24. – №. 15. – С. 2381.
188. Meintjes G. et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS // *New England Journal of Medicine.* – 2018. – Т. 379. – №. 20. – С. 1915-1925.
189. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO, 2018.
190. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, Hawlader DH, Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 20;21(1):86. doi: 10.1186/s12879-021-05799-0.

191. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, No 6. – С. 22-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29.
192. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. The endTB Project Publication. Version 3.3, 25/11/2016.
193. European Medicines Agency. Assessment Report: Delytba. London: European Medicines Agency; 2014 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
194. Esmail A, Sabur NF, Okpechi I, Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):3102-3118. doi:10.21037/jtd.2018.05.11.
195. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar 1;169(3):247.
196. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Aug 1;18(8):912–8
197. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1588-98. [PMID: 21492926] doi:10.1016/S0140-6736(11)60204-3
198. Kim SH, Lee SO, Park IA, Kim SM, Park SJ, Yun SC, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon--releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1567-72. [PMID: 25608587] doi:10.1093/jac/dku562
199. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:265. [PMID: 28399802] doi:10.1186/s12879-017-2377-x
200. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500–3.

201. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1883-9. doi: 10.1086/647944. PMID: 19911936.
202. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, Bliven E, Prihoda TJ, Gelfond JA, Scott NA, Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Burman WJ, Sterling TR, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium PREVENT TB Pharmacokinetic Group. Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Jun;3(2):132-45. doi: 10.1093/jpids/pit077. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26625366.
203. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2018. – Т. 96, №11. С. 69-73
204. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях// *Терапевтический архив*. – 2011. – Т. 83, №8 –С. 21 - 24
205. Nihar R. Mishra, Manoj K. Panigrahi, Girish C. Bhatt, Rashmi R. Das Corticosteroid as an Adjunct in the Treatment of Endobronchial Tuberculosis: A Systematic Review & Meta-analysis *Current Pediatric Reviews* Volume 16 , Issue 1 , 2020 DOI : 10.2174/1573396315666191016100615
206. Frank Ekow Atta Hayford², Robin Claire Dolman, Renee Blaauw⁴, Arista Nienaber³, Cornelius Mattheus Smuts, Linda Malan, Cristian Ricci The effects of anti-inflammatory agents as host-directed adjunct treatment of tuberculosis in humans: a systematic review and meta-analysis *Meta-Analysis Respir Res* .2020 Aug 26;21(1):223. doi: 10.1186/s12931-020-01488-9.
207. Critchley JA, Orton LC, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD011370
208. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol // *Lancet*.1997; 349:1513-1515.
209. Getahun Abate, Daniel F Hoft Immunotherapy for tuberculosis: future prospects, *Immunotargets Ther*. 2016 Apr 20;5:37-45. doi: 10.2147/ITT.S81892.

210. Dawson R, Condos R, Tse D, Huie ML, Ress S, et al. Immunomodulation with Recombinant Interferon-gamma1b (rIFN-gammab) in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE 4(9): e6984. doi:10.1371/journal.pone.0006984
211. Gao X.F., Yang Z.-W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases 2011, PMID: 21715206.DOI: 10.1016/j.ijid.2011.05.002
212. Васильева Л.С., Филиппова Т.П. Использование стресс-лимитирующих препаратов в лечении больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких./Бюллетень ВШЦ СО РАМН – 2006. - №6 (52).- С. 24
213. Хурсанова Д. Х. Проведение гипсенсibilизации при лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких / Д. Х. Хурсанова, О. Ю. Мухитдинова, Н. В. Медведева. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2017. — № 38 (172). — С. 45-47. — URL: <https://moluch.ru/archive/172/45708/>
214. Pranger A.D., van der Werf T. S, J.G.W. Kosterink, Alfenaar J.W.C. The role of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis in 2019. Drugs 2019, 79:161–171



Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Васильева Ирина Анатольевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
2. Андронов Сергей Александрович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
3. Баласанянц Гоар Сисаковна - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
4. Батыров Фарит Ахатович профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
5. Борисов Сергей Евгеньевич - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
6. Бурмистрова Ирина Александровна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
7. Валиев Равиль Шамилович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
8. Ваниев Эдуард Владимирович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
9. Вахрушева Диана Владимировна - к.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»,

Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

10. Веселова Елена Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

11. Викторова Ирина Борисовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

12. Воронин Евгений Евгеньевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции;

13. Гвозденко Татьяна Александровна – профессор РАН, д.м.н., конфликта интересов нет;

14. Гильмутдинова Лира Талгатовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;

15. Голубова Татьяна Федоровна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;

16. Елькин Алексей Владимирович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

17. Ефименко Наталья Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация»;

18. Зайцев Алексей Александрович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;

19. Зимина Вера Николаевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

20. Зубань Олег Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

21. Иванова Диана Александровна – д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

22. Казимилова Наталья Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

23. Каминский Григорий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

24. Кончугова Татьяна Венедиктовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет.

25. Кульчавеня Екатерина Валерьевна – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», член Президиума Российского общества урологов;

26. Лобанов Андрей Александрович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества, Российской ассоциации мануальной медицины;

27. Ловачева Ольга Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

28. Мазус Алексей Израйлевич – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Национальная вирусологическая ассоциация»;

29. Марьяндышев Андрей Олегович - член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

30. Мордык Анна Владимировна - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»,

Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

31. Морозова Татьяна Ивановна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

32. Мотус Игорь Яковлевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

33. Мохирева Людмила Викентьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

34. Никитин Михаил Владимирович - д.м.н., д.э.н., конфликта интересов нет;

35. Панова Анна Евгеньевна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

36. Пантелеев Александр Михайлович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

37. Паролина Любовь Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

38. Перегудова Алла Борисовна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

39. Перецманас Евгений Оркович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»,

Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

40. Попов Андрей Иванович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;

41. Разумов Александр Николаевич – академик РАН, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Национальной Курортной Ассоциации.

42. Рачин Андрей Петрович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Национальной Ассоциации экспертов по коморбидной неврологии;

43. Самойлова Анастасия Геннадьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

44. Синицын Михаил Валерьевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

45. Скорняков Сергей Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

46. Тер-Акопов Гукас Николаевич - к.э.н., конфликта интересов нет;

47. Тинькова Валентина Вячеславовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

48. Токаев Казбек Васильевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

49. Тюлькова Татьяна Евгеньевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

50. Фесюн Анатолий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет;

51. Черноусова Лариса Николаевна - профессор, д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

52. Яблонский Петр Казимирович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

53. Яковлев Максим Юрьевич - к.м.н., конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-фтизиатры;
2. врачи-фтизиатры участковые;
3. врачи-торакальные хирурги;
4. врачи-бактериологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Список нормативных документов

1. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (Приказ Минздрава России от 29.12.2014 №951);
2. Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 2);
3. Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №11);
4. Рекомендации по противозидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №12);
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012);
6. Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012);
7. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации (Федеральный закон N181-ФЗ от 24.11.1995);
8. Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н);
9. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза (Приказ Минздрава России от 21.03.2017 №124н);
10. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н);
11. Постановление Главного санитарного врача от 28.01.2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней"»;

12. Федеральный закон 77-ФЗ от 18.06.2001г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».

13. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 127н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н"

Препараты, к которым необходимо проведение ТЛЧ, и их критические концентрации

Основная задача лабораторной службы - предоставлять лечащим врачам точную и своевременную информацию о наличии/отсутствии возбудителя в диагностическом материале, а также о его видовой принадлежности и чувствительности к антибиотикам. Следовательно, для этиологической диагностики ТБ должны применяться методы с доказанной клинической эффективностью, высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяющие предоставить информацию о свойствах возбудителя у конкретного пациента до назначения ему режима химиотерапии.

Данным требованиям отвечают молекулярно-генетические методы (МГМ), позволяющие выявить и идентифицировать возбудитель ТБ, а также определить спектр АБП, к которым в ДНК МБТ есть мутации, ассоциированные с их лекарственной устойчивостью, в течение 1-2 рабочих дней необходимо провести исследования для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, что даст возможность отнести выделенный возбудитель к категории МЛУ/пре-ШЛУ. МГМ не дают возможности дифференцировать устойчивость МБТ к конкретному представителю группы фторхинолонов. Поэтому, если МГМ выявлено наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, необходимо провести фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) ко всем представителям этой группы, применяющимся в клинике.

Препараты, к которым необходимо проведение фенотипического ТЛЧ и их критические концентрации (КК) приведены в приложении 1.

Приложение 1

Критические концентрации (КК) и клинические пограничные значения (КП) для лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ТБ, мг/л [189]

Препараты для лечения ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя	Препарат	ЛЙ*	7Н10	MGIT
		Изониазид**	0,2	0,2
	Рифампицин**	40,0	0,5	0,5
	Этамбутол**	2,0	5,0	5,0
	Пиразинамид**	-	-	100,0
	Стрептомицин**	4,0	2,0	1,0
Приоритетные препараты для лечения МЛУ ТБ	Левифлоксацин**	2,0	1,0	1,0
	Моксифлоксацин **(КК)	1,0	0,5	0,25
	Моксифлоксацин (КП)	-	2,0	1,0
	Бедаквилин**	-	-	1,0
	Линезолид**	-	1,0	1,0
	Циклосерин**	-	-	-
Дополнительные препараты для лечения МЛУ ТБ	Этамбутол**	2,0	5,0	5,0
	Деламанид**	-	-	0,06
	Пиразинамид**	-	-	100,0
	Амикацин**	30,0	2,0	1,0
	Канамицин**	30,0	4,0	2,5
	Капреомицин**	40,0	4,0	2,5
	Этионамид**	40,0	5,0	5,0
	Протионамид**	40,0	-	2,5
	Аминосалициловая кислота**	-	-	-

*Приведены КК для метода пропорций.

Лекарственные препараты для химиотерапии туберкулеза

Изониазид** и рифампицин** являются эффективными противотуберкулезными препаратами, в отношении которых доказано наличие бактерицидного эффекта. Препараты эффективны как в отношении внеклеточно, так и внутриклеточно расположенных МБТ, способны проходить сквозь гематоэнцефалический барьер. Рифапентин** в отличие от рифампицина** и рифабутина** долго сохраняет бактерицидную активность в тканях, в связи с чем его назначают 1 раз в неделю. Бактерицидное действие пиразинамида** несколько ниже, однако, важным преимуществом этого препарата является сохранение активности в кислой среде казеоза. Рифампицин** и пиразинамид** обладают выраженным гепатотоксическим действием. Этамбутол** подавляет размножение МБТ и некоторых нетуберкулезных микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Комбинация изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** высокоэффективна для пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом.

Применение изониазида** в высоких дозах для лечения пациентов с резистентностью возбудителя к этому препарату оправдано лишь при отсутствии в ДНК

МБТ мутаций в гене *katG*, что наблюдается крайне редко – лишь у каждой двадцатой микобактерии, резистентной к изониазиду**.

Пиразинамид** и этамбутол** могут быть компонентами схем терапии пациентов с МЛУ ТБ при подтвержденной чувствительности возбудителя к этим препаратам.

Фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин**, спарфлоксацин**, #моксифлоксацин**) включаются в режим химиотерапии пациентов с МЛУ ТБ в связи с их бактерицидным действием на МБТ. #Моксифлоксацин** и спарфлоксацин** наиболее часто приводят к удлинению интервала QT, чем левофлоксацин**, а спарфлоксацин** обладает наибольшей фототоксичностью из группы фторхинолонов. Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Уровень перекрестной устойчивости препаратов группы фторхинолонов невелик. Доказано, что устойчивость к фторхинолонам первых генераций (например, к офлоксацину) может сопровождаться чувствительностью к фторхинолонам более поздних генераций, таким, как левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин. В связи с этим, необходимо проводить ТЛЧ ко всем фторхинолонам, которые применяются в клинической практике. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти пациентов с МЛУ ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является неконтролируемый прием лекарственных препаратов, необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной ЛЧ МБТ к другим ПТП, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении МЛУ ТБ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т.к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию ЛУ МБТ за 10-14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения пациентов с туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, т.к. при их применении наступает временное улучшение в состоянии пациента, однако распространение туберкулезной инфекции пациентом при этом продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общей врачебной практике.

Бедаквилин** – представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное

действие на МБТ. Не имеет перекрестной резистентности с другими, применяемыми в РФ, ПТП в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий). Бедаквилин** сегодня является основой схем терапии пациентов с МЛУ ТБ, т.к. неоднократно доказал свою высокую эффективность в клинических и наблюдательных исследованиях. Препарат хорошо переносится пациентами, но в связи с отмеченной в клинических исследованиях кардиотоксичностью, необходим регулярный мониторинг ЭКГ.

Антибиотик класса оксазолидинонов - линезолид** – обладает активностью в отношении микобактерий туберкулеза. При назначении линезолида** эффективность лечения пациентов с МЛУ ТБ значительно повышается. В связи с возможной миелосупрессией и проявлениями нейротоксичности на фоне применения препарата, требуется лабораторный и клинический мониторинг возникновения побочных реакций.

Лекарственный препарат из группы аминогликозидов или полипептидов назначается с учетом резистентности возбудителя в схемах терапии МЛУ ТБ. Если выделенные у пациента МБТ устойчивы к канамицину** или #амикацину**, можно назначить капреомицин**. Использование препаратов этой группы в настоящее время ограничено в связи с большой долей резистентных возбудителей, а также нефро- и ототоксичностью.

Циклосерин** и теризидон** наиболее часто, в отличие от остальных бактериостатиков, ассоциируются с эффективным лечением пациентов с МЛУ ТБ и рекомендуются к включению в схемы терапии. Циклосерин** вызывает нейропсихические неблагоприятные побочные реакции, которые, хотя и поддаются коррекции, тем не менее требуют тщательного клинического мониторинга. Теризидон** содержит в своем составе две молекулы циклосерина**, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него.

Деламанид** – противотуберкулезный препарат. Фармакологический механизм действия деламанида связан с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — метокси-миколовой и кето-миколовой кислоты. Деламанид** способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов. Идентифицированные метаболиты деламанида не оказывают антимикобактериального действия. Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте и его эффективность повышается при условии употребления лекарства во время еды. В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2020 года дополнительных проблем безопасности применения

деламанида при совместном применении с бедаквилином не выявлено при условии своевременного мониторинга ЭКГ и уровня электролитов крови [114].

Антибактериальные препараты системного действия класса карбапенемов (#имипенем + циластатин**, #меропенем**) могут быть назначены пациентам с МЛУ ТБ при невозможности сформировать режим химиотерапии из 4 препаратов с известной лекарственной чувствительностью (включая фторхинолоны, бедаквилин**, линезолид**). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M. tuberculosis*, препараты #имипенем + циластатин** и #меропенем** назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии #амоксициллин+клавулановой кислоты** из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч.

Тиоамиды в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ при их применении, но при наличии устойчивости МБТ к изониазиду** в гене *inhA* тиоамиды нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом** при наличии мутаций в этом гене. В связи с появлением новых бактерицидных противотуберкулезных препаратов роль тиоамидов в схемах терапии снижается.

Аминосалициловая кислота** не является обязательным препаратом схемы лечения МЛУ ТБ. Данный лекарственный препарат является лидером по частоте серьезных нежелательных явлений среди других противотуберкулезных препаратов и антибиотиков. Сочетанное назначение этионамида**/протионамида** и аминосалициловой кислоты** сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитием гипотиреоза, что затрудняет их совместное применение.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим ПТП. Возможна перекрестная устойчивость с тиоамидами. Не рекомендуется к использованию у пациентов с ВИЧ-инфекцией в связи отсутствием информации о безопасности препарата у них.

Адюванты химиотерапии: глутамил-цистеинил-глицин динатрия**. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия** – адьювант химиотерапии при лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя [83,84].

Перекрестная резистентность. Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду канамицину** с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к #амикацину**. С другой стороны, перекрестная устойчивость

между аминогликозидами, канамицином** и стрептомицином** обычно низкая. Кроме того, выделенные у пациентов штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина**, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом – капреомицину**.

Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов приведена в приложении 2.

Приложение 2

Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид**	При устойчивости к изониазиду** с мутацией в гене <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиамидам
Рифабутин**, рифапентин**	Рифампицин** и рифабутин**/рифапентин** имеют высокую перекрестную резистентность
Этионамид**, Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность Возможна перекрестная резистентность с тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом**.
Аминогликозиды и полипептид	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в <i>grs</i> гене Стрептомицин** имеет низкую перекрестную резистентность с #амикацином**, канамицином** и капреомицином**
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях <i>in vitro</i> доказано, что многие штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних поколений (левофлоксацину**, #моксифлоксацину**) при устойчивости к #офлоксацину**.

Кратность применения и суточные дозы препаратов. Суточные дозы ПТП – изониазида**, рифампицина**, рифабутина**, рифапентина**, этамбутола**, канамицина**, #амикацина**, капреомицина**, левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, спарфлоксацина**, бедаквилина**, линезолида** – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пиразинамида** может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако, однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида** делится на два приема – утром и вечером. Кратность введения суточной дозы #имипенема+[циластатина]**, #меропенема**, протионамида**, этионамида**, циклосерина**, теризидона**, аминосалициловой кислоты** зависит от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы (приложение 3) [65,70,96,98,114]. Суточные дозы лекарственных препаратов определены инструкциями к ним.

Суточные дозы лекарственных препаратов, применяемых вне показаний, для взрослых

<i>Препарат</i>	<i>Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)</i>	
	<i>сут</i>	<i>макс, мг</i>
#Левифлоксацин**	10-15 мг/кг	750-1000 [98, 102]
#Моксифлоксацин**	400 мг-800 мг	800 [98]
#Имипенем+циластатин**	2000 мг+2000 мг	2000 + 2000 [98]
#Меропенем**	3000 - 4000 мг	4000 [98]
#Амикацин**	15-20мг/кг	1000 [98]

Пациенты, получающие препараты дробно в стационаре, по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием. Противотуберкулезные препараты и антибиотики назначаются с учетом массы тела и коррекцией дозировок по мере его увеличения. Клинический и лабораторный мониторинг побочных действий препаратов проводится в течение всего курса лечения.

Режимы химиотерапии пациентов с туберкулезом

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибиотиков, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности МБТ, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии.

В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов.

В процессе химиотерапии пациентов с туберкулезом, назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий лекарственных препаратов

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Выбор режима осуществляется с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из данных анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применяемые препараты, приверженность к лечению, результаты ТЛЧ, исходы предыдущего лечения, контакт с пациентом с

туберкулезом. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группе риска МЛУ ТБ.

Выбор режима химиотерапии при использовании МГМ проводится на основании результатов определения лекарственной устойчивости, как минимум, к рифампицину**;
изониазиду** и рифампицину**;
изониазиду**, рифампицину** и фторхинолонам **.

Назначение и коррекцию режима химиотерапии при использовании МГМ проводят в два этапа:

1. Первоначально - на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного МГМ.

2. В последующем - на основании результата фенотипического определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам основного и резервного ряда. При расхождении результатов для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду** и/или рифампицину** любым сертифицированным методом исследования.

Выбор режима химиотерапии при отсутствии результата определения лекарственной устойчивости возбудителя осуществляется на основании результата оценки риска МЛУ.

Риск МЛУ ТБ имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- пациенты, ранее получавшие два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациентов была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину**;
- пациенты с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после контролируемого приема 90 суточных доз;
- пациенты с туберкулезом с сохраняющимся или появившимся вновь бактериовыделением после контролируемого приема не менее 60 суточных доз, контролируемого лечения по режимам химиотерапии лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного и не имеющих результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, при отсутствии других причин неэффективности лечения и обеспечении приверженности пациента лечению;

- пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией [190] при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса при проведении контролируемого лечения по режимам лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам вне зависимости от количества принятых доз.

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя (приложение 4.1, 4.2).

Приложение 4.1

Назначение режима химиотерапии на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя:

Режим	Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя	
	Установлена/предполагается устойчивость возбудителя	Установлена/предполагается чувствительность возбудителя
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	нет	H R
Изониазид** - резистентного туберкулеза	H и/или другие препараты, <u>кроме R</u>	R
МЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H	Lfx и Mfx и Sfx
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx	Lzd и Bq
ШЛУ- туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx и Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных ТЛЧ

H - изониазид**, R - рифампицин**, Lfx - левофлоксацин**, Mfx - #моксифлоксацин**, Sfx - спарфлоксацин**, Bq - бедаквилин**, Lzd - линезолид**.

Приложение 4.2

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2-3 H R/Rb Z E[S]	4 ¹ H R / 4H R/Rpt Z/5 ² H R/Rpt Z ⁵ 12 ³ H R/Rb/ 12 H R/Rb Z ⁵ 6 ⁴ H R/Rb/Rpt Z ⁵

Изониазид-резистентного туберкулеза	3 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/Am/Cm][Pto/Eto]	3-9 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/Am/Cm][Pto/Eto]
МЛУ туберкулеза	8 Lfx/Mfx/Sfx Bq* Lzd Cs/Trd + 1 препарат [Dlm] [E] [Z] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
Пре-ШЛУ туберкулеза	8 Bq* Lzd Lfx (1,0)/Mfx/Sfx Cs/Trd + 2 препарата [Dlm] [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0)/Mfx Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
ШЛУ-туберкулеза	8 Bq* или Lzd Cs/Trd Dlm + 2 препарата [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Cs/Trd + 2 препарата [Lzd] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

*Bq назначается на 6 месяцев

Н - изониазид**, R - рифампицин**, Rb - рифабутин**, Rpt - рифампентин**, Z - пиразинамид**, E - этамбутол**, S – стрептомицин**, Km - канамицин**, Am - #амикацин**, Cm - капреомицин**, Lfx - левофлоксацин**, Mfx - #моксифлоксацин**, Sfx - спарфлоксацин**, Pto - протионамид**, Eto - этионамид**, Bq - бедаквилин**, Lzd - линезолид**, Dlm – деламанид**, Imp - #имипенем+циластатин**, Mp - #меропенем**, Cs - циклосерин*, Trd - теризидон**, PAS - аминосалициловая кислота**, Tpp - тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

- 1- При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных;
- 2- при туберкулезе органов дыхания для больных из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения;
- 3- при туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе;
- 4- при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией;
- 5- возможно применение комбинированных препаратов, соответствующих режимам и дозам

Приложение 5

Режимы химиопрофилактики туберкулеза [178]

Режим	Дозировка
Монотерапия изониазидом** 6 или 9 месяцев ежедневно (6H, 9H) [175, 197, 198]	5-10 мг/кг в день
#Рифампицин** 4 месяца ежедневно (4R) [175, 201]	10 мг/кг в день
Рифампицин** + изониазид** 3 месяца ежедневно (3HR) [175, 201]	Изониазид**: 5-10 мг/кг в день #Рифампицин**:

	10 мг/кг в день (10–20 мг)
#Рифапентин** + изониазид** 3 месяца 1 раз в неделю (12 доз), 3НР [176, 195, 199, 202]	Независимо от веса Изониазид** 900 мг/сутки #Рифапентин** 900 мг/сутки
Рифапентин + изониазид 1 месяц ежедневно (28 доз), 1НР [177]	Независимо от веса Изониазид **300 мг/сутки Рифапентин **600 мг/сутки
#Левифлоксацин** 6 месяцев ежедневно (химиопрофилактика для лиц из контакта с МЛУ ТБ) [196, 200]	< 46 кг, 750 мг/сутки; >45 кг, 1г/сутки

Алгоритмы предупреждения и купирования побочных реакций

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейропсихические расстройства и нефротоксические реакции (приложение б).

Основные мероприятия по предупреждению побочного действия противотуберкулезных препаратов включают:

- тщательный сбор общего и фармакологического анамнеза, обследование пациента перед началом химиотерапии;
- оценку индивидуального риска развития неблагоприятных побочных реакций;
- формирование режима и подбор доз препаратов с учетом возраста, массы тела, факторов риска, сопутствующей патологии;
- обучение пациента;
- назначение терапии сопровождения (препаратов для коррекции сопутствующей патологии и медикаментозной профилактики побочного действия препаратов) с учетом лекарственных взаимодействий и принципа минимизации лекарственной нагрузки;
- определение индивидуальной схемы мониторинга побочных реакций в процессе химиотерапии [191].

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии.

Большинство неблагоприятных побочных реакций проявляются преимущественно клиническими симптомами, в связи с чем при проведении химиотерапии важен ежедневный контроль жалоб пациента и физикальных симптомов. Для диагностики

неблагоприятных реакций используют также лабораторные и инструментальные методы исследования, проводимые регулярно в ходе химиотерапии и «по требованию», при развитии симптомов неблагоприятной побочной реакции.

Перед началом химиотерапии также проводят:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- исследование уровня мочевой кислоты в крови;
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората**;
- исследование уровня калия крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида [192]
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)
 - осмотр врачом-офтальмологом перед назначением этамбутола**, линезолида**;
 - осмотр врачом-оториноларингологом и аудиограмма перед назначением канамицина, #амикацина**, капреомицина**
 - осмотр неврологом перед назначением линезолида.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и антибиотиков.

Во время химиотерапии для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи - в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- анализ крови биохимический общетерапевтический - в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения–1 раз в 3 месяца;

- исследование уровня мочевой кислоты в крови – ежемесячно при назначении пиразинамида;
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови при назначении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** каждые 2 месяца;
- исследование уровня калия крови при назначении режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ ежемесячно;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида [192];
- аудиограмма ежемесячно;
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) (с расчетом интервала QT) ежемесячно.

При наличии жалоб и/или сопутствующей хронической патологии может потребоваться выполнение ультразвукового исследования.

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

Приложение 6

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Канамицин** (К), #амикацин** (Am)	Ототоксичность Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Нефро-токсичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией,	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками,

			сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	НПВП, без учета функции почек и веса
Капреоми цин** (См)	Нарушения состава электролитов (гипокалиемия, гипокальциемия , гипомагниемия)	Оценка жалоб на общую слабость, сонливость, сердцебиение, аритмию, парестезии лица и конечностей, мышечные спазмы, слабость в ногах, полиурию, психоэмоциональную неуравновешенность	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно; внеплановый контроль при рвоте и диарее, выявлении изменений на ЭКГ (удлинении интервала QTc)	Диета, обогащенная калием, кальцием, магнием (при отсутствии противопоказани й)
	Нефро- токсичность	Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказани й) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Жалобы на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Левифлок сацин** (Lfx), #моксифл оксацин* (Mfx), Спарфлок сацин** (Sfx)	Удлинение интервала QTc. нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном* *
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины C.difficile при водянистой диарее 4 раза	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики

			в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	
	Фото-сенсibilизация	Оценка состояния кожных покровов, выявление гиперемии и зуда открытых участков кожи	Не требуются	Исключить длительное пребывание на солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50)
	Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии (повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	Контроль уровня глюкозы крови не реже 1 раза в месяц, у пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю	Коррекция нарушений при их выявлении
	Нейротоксическая реакция	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, тиреотропного гормона (ТТГ) (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы Lfx, Sfx с учетом функции почек Избегать совместного применения с НПВП, теофиллином у пациентов старше 60 лет, с патологией нервной системы, судорожным синдромом в анамнезе
Пиразинамид** (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов артрита	Контроль уровня мочевой кислоты крови не реже 1 раза в месяц, при хронической болезни почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц Внеплановый контроль уровня мочевой кислоты и креатинина крови при появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета (избегать белковых перегрузок и приема алкоголя)
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени Гепатопротектор

			продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	ы при наличии факторов риска гепатита
Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление скотом и сужение полей зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения	Консультация врача-офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, коррекция дозы препарата с учетом функции почек, тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
Циклосерин** (Cs), Теризидон** (Trd)	Периферическая нейропатия	Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня креатинина, электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы с учетом веса и функции почек Избегать совместного приема с имепенемом/цил астатином
	Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента При появлении симптомов – консультация психиатра	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови; по показаниям - анализ мочи на этанол/психоактивные вещества	
	Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови, консультация невролога, электроэнцефалография по показаниям	
	Депрессия	Выявление жалоб на подавленное настроение, астению, потерю интереса, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	Не требуются При появлении симптомов – контроль ТТГ (по показаниям), консультация психотерапевта, психиатра	

Аминосалициловая кислота** (PAS)	Тошнота и рвота Диарея Гастрит	Выявление жалоб на тошноту и рвоту Контроль частоты и характера стула Контроль жалоб на боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте, диарее), по показаниям – ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости	Использование гранулированных форм, назначение низкой стартовой дозы с постепенным наращиванием в течение 1-2 недель, прием через 1 ч после приема других препаратов, с легким перекусом, на ночь Лечение заболеваний ЖКТ
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Протионамид** (Pto), Этионами	Тошнота и рвота Гастрит	Выявление жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием

д** (Ето)		эпигастрии, метеоризм, отрыжку	АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	на ночь, с легким перекусом Лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Бедаквил ин** (Вq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуется При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Прием препарата во время еды, с легким перекусом или на ночь
	Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются	
	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) через 2, 4, 8, 12, 24 недели (еженедельно при удлинении QTc>450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии бедаквилеином**) Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении)	Коррекция уровня электролитов. Избегать одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью

				ю, гипокалиемией, гипотиреозом
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
Линезоли д** (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки	Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме препаратов с миелосупрессивным эффектом), а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	Пиридоксин** 50-100 мг/сут При миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме других препаратов с миелосупрессивным действием – применять дозу Lzd менее 600 мг/сут[39]
	Периферическая нейропатия	Выявление жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза
	Оптическая нейропатия	Контроль жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	Консультация офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза; тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
	Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, произвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма, диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)	Не требуются	Избегать приема продуктов с высоким содержанием тирамина, совместного приема Lzd с серотонинергическими препаратами (амитриптилин, СИОЗС)

	Тошнота, рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов, кислотно-щелочного состояния и лактата крови (при повторной рвоте, риск лактат-ацидоза)	
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются	Пробиотики
Деламани д**	Удлинение интервала QTc. нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня альбумина, калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Прием препарата во время еды
	Головная боль, головокружение	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, выявление нистагма, контроль артериального давления	Не требуется. При появлении симптомов – внеплановый контроль уровня альбумина, калия, магния крови	
	Гипокалиемия	Оценка жалоб, оценка симптомов аритмии	Контроль уровня калия сыворотки крови ежемесячно	Коррекция нарушений при их выявлении
	Гипоальбунемия	Связана с повышенным риском продления интервала QTc	Контроль уровня альбумина	Коррекция нарушений при их выявлении
	Тиоуреид оиминоме тилпиридиния перхлорат ** (Трр)	Головокружение, сонливость	Контроль жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 2 месяца	
	Тошнота и рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости

	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°C)	Контроль жалоб, состояния кожных покровов и температуры тела	Оценка уровня эозинофилов при плановом ежемесячном контроле клинического анализа крови	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с нарушением функции печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
#Амоксициллин + клавулановая кислота** (Амх)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C.difficile</i> водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
#Имипенем + циластатин** (Imp), #меропенем** (Мр)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C.difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более,	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики

			повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	
--	--	--	--------------------------------------------------------------------	--

Необходимо помнить, что:

- некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;
- если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;
- большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;
- т.к. пациенты получают комбинацию лекарственных препаратов, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;
- неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;
- во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм (приложение 7):

- непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам;
- уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций;
- отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

При необходимости может быть проведена консультация клинического фармаколога.

Приложение 7

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии (Представленные мероприятия не отменяют необходимость контроля возникновения иных побочных реакций, исключения иных причин возникновения описанных состояний, а также конкретизации и/или назначения иных видов терапии в конкретной клинической ситуации в соответствии с клиническими рекомендациями по данным состояниям.

Назначение указанных медицинских вмешательств, в том числе, лекарственной терапии, проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и иными нормативными правовыми документами в сфере здравоохранения, действующими на территории Российской Федерации)

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин**,	1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать

	изониазид**, левофлоксацин** #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, линезолид**, #Имипенем+Циластатин**	судороги; 2. Консультация врача-невролога; 3. Симптоматическая терапия; 4. Возобновить прием препаратов по ступенчатой схеме (один за другим) с коррекцией дозы. 5. Не возобновлять прием наиболее вероятного виновника судорог (циклосерина**), если это не повредит лечению
Периферическая нейропатия	Циклосерин**, линезолид**, изониазид**, стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, этионамид**, протионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**	1. Консультация врача-невролога; 2. Симптоматическая терапия; 3. При неэффективности перечисленных мероприятий снизить дозу соответствующего препарата, при сохранении/нарастании симптомов – отменить его; после купирования симптомов возможно повторное назначение в сниженной дозе (кроме линезолида**); 4. При появлении любых симптомов полинейропатии на фоне приема линезолида** – отменить препарат; при легких симптомах после их исчезновения возможно возобновление приема в сниженной дозе (300 мг/сут), в остальных случаях линезолид** не возобновляют
Головная боль, сонливость	Циклосерин**, изониазид**, бедаквилин**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, деламанид	1. Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); 2. Назначить НПВП (при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); 3. При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Гипертермия	Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1. НПВП (при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); 2. При отсутствии эффекта в течение первых суток – отмена препарата; 3. Через несколько дней после нормализации температуры – возможна попытка возобновления приема, с окончательной отменой при рецидиве гипертермии
Снижение слуха	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	1. Консультация врача-оториноларинголога; 2. Симптоматическая терапия; 3. Проведение аудиометрии; 4. При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на двух смежных частотах при аудиометрии, ощущение преходящего шума/ заложенности в ушах) заменить аминогликозиды на капреомицин** (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя)

		или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 5. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибулотоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, цикloserин**, левофлоксацин** , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , изониазид**, этионамид**, линезолид**, деламанид	1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата из группы аминогликозидов или полипептида или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 2. Консультация врача-оториноларинголога ; 3. Симптоматическая терапия; 4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Цикloserин**, изониазид**, левофлоксацин** , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , этионамид**, протионамид**	1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза; 2. Консультация врача-психиатра; 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (с возможным продолжением на протяжении всего курса химиотерапии); 4. Возобновить прием препаратов под тщательным наблюдением (по одному); при отсутствии альтернативы возможно возобновление цикloserина** в сниженной дозе; 5. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	Цикloserин**, теризидон**, изониазид**, левофлоксацин** , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , Этионамид**, протионамид**	1.. Определить уровни ТТГ и креатинина крови; 2. Консультация врача-психиатра; 3. Групповая или индивидуальная психотерапия, антидепрессивная терапия; 4. Рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата - виновника депрессии; 5. При сохранении/нарастании симптомов депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат (-ы) - виновник (-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, тиоуреидоимино метилпиридиния перхлорат**	1. При повышении ТТГ назначить консультацию врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.
Тошнота и рвота	Этионамид**, протионамид**, аминосалицилова	1. Определить уровень ферментов печени (АЛТ, АСТ) и креатинина крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и

	<p>я кислота**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**, бедаквилин**, #амоксициллин + клавулановая кислота**, тиоуреидоимино метилпиридиния перхлорат**, деламанид</p>	<p>рвоты; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Перейти на парентеральный путь введения препарата или изменить режим приема: принимать на ночь (вместе с бензодиазепином), либо дробно в течение дня, с легким перекусом; 4. Провести симптоматическую терапию для купирования тошноты, рвоты; 5. Снизить дозу препарата; 6. При неэффективности всех мероприятий, при рвоте 6 раз в сутки и более, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, боли в животе с повышением панкреатических ферментов - отменить препарат</p>
Острый гастрит	<p>Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин** , #моксифлоксаци н**, спарфлоксацин** , изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**</p>	<p>1. Назначить противотуберкулезные препараты парентерально (при наличии парентеральных форм); 2. Пероральный прием препаратов - после легкого перекуса, с разделением дозы на 2-3 приема или приемом на ночь; 3. Щадящая диета, терапия блокаторами H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса и/или антацидами (с интервалом 2 ч до или 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов); 3. Снизить дозу соответствующего препарата; 4. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат</p>
Диарея	<p>Аминосалицилов ая кислота**, этионамид**, протионамид**, Левифлоксацин* , #моксифлоксаци н**, спарфлоксацин** , #амоксициллин+ клавулановая кислота**, линезолид**, карбапенемы</p>	<p>1. Рекомендовать щадящую диету с учетом тяжести диареи. По возможности перейти на парентеральный путь введения препарата; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Симптоматическая терапия диареи; 4. Культуральное исследование фекалий (по возможности); 5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – анализ кала на токсины <i>Cl.difficile</i>. Внеплановый контроль клинического анализа крови, альбумина, креатинина; 6. Отмена препарата при наличии «симптомов тревоги» (лихорадка, лейкоцитоза, крови в стуле), при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении <i>Cl.difficile</i>-ассоциированного колита</p>
Гепатит	<p>Пиразинамид**, изониазид**, этионамид**, протионамид**, протионамид**</p>	<p>1. При повышении уровня трансаминаз $\geq 3N$ в сочетании с повышением общего билирубина $\geq 2N$ и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз $\geq 5N$ прекратить</p>

	<p>аминосалициловая кислота** тиоуреидоимино метилпиридиния перхлорат**</p>	<p>химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения;</p> <p>2. Исключить другие вероятные причины гепатита;</p> <p>3. Базисная терапия (дезинтоксикационная, симптоматическая), гепатопротекторы с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога);</p> <p>4. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикостероидов, применения эфферентных методов;</p> <p>5. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности;</p> <p>6. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием противотуберкулезных препаратов кроме пиразинамида** (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени. При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз</p>
<p>Нефротоксичность</p>	<p>Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**</p>	<p>1. Определить клиренс креатинина (расчетные методы, проба Реберга,) и уровень электролитов. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов;</p> <p>2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений;</p> <p>2. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2-3 раза в неделю в дозе 12-15 мг/кг) после восстановления/стабилизации функции почек;</p> <p>4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина;</p> <p>5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу</p>
<p>Нарушения состава электролитов (снижение уровня</p>	<p>Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, деламанид</p>	<p>1. Определить уровень калия в сыворотке крови;</p> <p>2. При выявлении гипокалиемии исследовать уровень магния и кальция, креатинина, выполнить ЭКГ;</p> <p>3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при</p>

калия и магния)		<p>необходимости;</p> <p>4. Назначить диету, обогащенную калием;</p> <p>5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях - парентеральное введение препаратов);</p> <p>6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (<2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон** 25-50 мг/сут;</p> <p>7. При удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (фторхинолонов, бедаквилина** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc;</p> <p>8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат</p>
Нарушение функции зрения	Этамбутол**, линезолид**, протионамид**, этионамид**, изониазид**, стрептомицин**	<p>1. Немедленно отменить этамбутол**, линезолид** при любом снижении зрительной функции во время лечения;</p> <p>2. Консультация врача-офтальмолога;</p> <p>3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат</p>
Артралгия	Пиразинамид**, левофлоксацин**, , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, , бедаквилин**, аминосалициловая кислота**	<p>1. Определить сывороточную концентрацию мочевой кислоты и креатинина;</p> <p>2. Симптоматическая терапия артралгии;</p> <p>3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида** (прием через день).</p> <p>4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид**; при наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить препарат из группы фторхинолонов, исключить нагрузку на поврежденное сухожилие</p>
Удлинение интервала QTc	Бедаквилин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**	<p>1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (K, Ca, Mg), определить ТТГ;</p> <p>2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме противотуберкулезных);</p> <p>3. #Моксифлоксацин** или спарфлоксацин** заменить на левофлоксацин**;</p> <p>4. Проводить контроль ЭКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала;</p> <p>5. При удлинении интервала QTc ≥ 500 мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательный контроль ЭКГ; после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление Vdq под контролем ЭКГ</p>
Миелосупр	Линезолид**,	1. Исключить другие причины анемии,

<p>ессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)</p>	<p>Рифабутин**, изониазид**</p>	<p>тромбоцитопении, нейтропении; 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50x10⁹/л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более 2,0x10⁹/л, нейтрофилы более 1,0x10⁹/л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови; 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 50x10⁹/л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее 2,0x10⁹/л, нейтрофилов менее 1,0x10⁹/л; 4. Коррекция цитопении; 5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего анализа крови; 6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов</p>
<p>Аллергическая реакция</p>	<p>Любой</p>	<p>1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена вызвавшего их препарата; 2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь > 30% поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови ≥20%, лихорадка 38⁰С и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенситизации; 3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь без признаков эксфолиации и вовлечения слизистых оболочек, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20%) рассмотреть продолжение приема препарата на фоне десенсибилизирующей терапии, в том числе местно при зуде и кожных поражениях; при прогрессировании симптомов отменить препарат. Возможна попытка десенситизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем аллерголога); 4. Исключить воздействие других аллергенов</p>

Патогенетическое лечение

Патогенетическая терапия пациентов с туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет

применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на состояние различных систем организма пациента с туберкулезом. Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. Патогенетическая терапия индивидуальна. Она назначается с учетом всех особенностей макроорганизма при комплексной оценке состояния пациента, часто требует проведения дополнительных лабораторных исследований. В зависимости от того, на каком этапе лечения пациента с туберкулезом назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на процессы прогрессирования с целью коррекции нарушений, которые были вызваны прогрессированием специфического процесса, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса (репаративная регенерация). Патогенетическая терапия должна «исправлять» только тяжелые и/или стойко сохраняющиеся повреждения гомеостаза макроорганизма, ее не следует назначать пациентам при отсутствии серьезных показаний, включающих как клинические признаки, так и длительно сохраняющиеся лабораторные данные. В некоторых случаях назначение патогенетической терапии следует осуществлять через врачебную комиссию.

Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применения диагностических методов для оценки имеющихся соответствующих нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться клинические, лучевые, функциональные, иммунологические, лабораторные (в т.ч. биохимические), инструментальные, морфологические методы, опрос и тестирование.

Коррекция синдрома системного воспалительного ответа, подавление выраженных воспалительных реакций, коррекция детоксикационной системы:

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные исследования, в.т.ч. биохимические: показатели эндогенной интоксикации (концентрация молекул средней массы, уровень альбумина и глобулинов), плазменная концентрация оксида азота, реактанты острой фазы (С-реактивный белок, α 1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген, ферритин), сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки.

Методы коррекции: противовоспалительные (H02AB глюкокортикоиды и M01A нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, D04 препараты для лечения зуда, в т.ч. антигистаминные и анестетики) средства, дезинтоксикационная

терапия (B05C ирригационные растворы), экстракорпоральные методы (гемосорбция, ультрафиолетовое облучение крови, плазмаферез), ингибиторы протеолиза/ фибринолиза (B06AA Ферментные препараты)

Нормализация сурфактантной системы легких:

Методы оценки: бронхоскопическое исследование с проведением бронхоальвеолярного лаважа, морфологическое изучение бронхоальвеолярного смыва, исследование функции внешнего дыхания (спирография, пневмотахография, определение газов крови), исследование мукоцилиарного клиренса.

Методы коррекции: ингаляционное (с помощью небулайзера) введение препаратов сурфактанта (R07AA Легочные сурфактанты).

Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний:

Методы оценки: клинические, лабораторные, включая иммунологические методы исследования с оценкой параметров гуморального и клеточного иммунитета, определение индивидуальной чувствительности к иммунным препаратам.

Методы коррекции: иммунные препараты, разрешенные к применению во фтизиатрии, в т.ч. микробного, растительного, грибкового, животного происхождения, синтетические, полусинтетические; по основным фармакодинамическим эффектам – преимущественно воздействующие на неспецифические факторы защиты, и на Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, в т.ч. препараты интерферонов, индукторы интерферонов, тимические гормоны, синтетические цитокины, иммунорегуляторные пептиды (L03 Иммуностимуляторы).

Коррекция адаптационных реакций:

Методы оценки: шкала реакций на события, кардиоинтервалография, анкета для изучения вегетативных нарушений, оценка адаптационных реакций по лейкограммам и определение типа реактивности организма, оценка продукции эндогенного кортизола.

Методы коррекции: адаптогены растительного, животного происхождения, ноотропы (N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты), иммуномодуляторы (L03 Иммуностимуляторы), витаминотерапия (A11 Витамины), аэрозолетерапия, физиотерапия, двигательный режим.

Нормализация обменных процессов, в т.ч. процессов фиброзообразования, обмена коллагена, антиоксидантной системы защиты организма.

Методы оценки: биохимические исследования (показатели обмена коллагеновых белков в плазме крови, белково- и пептидно связанный оксипролин, гексуриновые кислоты, матриксные металлопротеазы, гликозаминогликаны), определение уровня

глюкокортикоидных, минералкортикоидных гормонов, малонового диальдегида, показателя перекисного гемолиза эритроцитов, соматотропного гормона, серотонина.

Методы коррекции: препараты гиалуронидазы (B06AA Ферментные препараты), антиоксиданты (2.3.5. Антиоксиданты), озонотерапия.

Усиление вялотекущих воспалительных реакций:

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные, в т.ч. биохимические исследования.

Методы коррекции: иммуностимуляторы (L03 Иммуностимуляторы), физиотерапевтические методы.

Приложение 8

Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза органов дыхания

Код группы АТХ	Группа по анатомо-терапевтической классификации	Наименование лекарственного препарата из приведенного справочника	Суточная доза препарата	Длительность применения препарата (в днях)
N02AB	Глюкокортикоиды	Преднизолон**[204, 205, 206,207]	Таблетки принимают по схеме 15-20-25 мг в сутки дробно по 5 – 10 мг на прием 7-10 дней, затем дозу снижают по 5 мг в течение 7-10 дней (при исходной дозе 20 мг – 15-10-5-2,5)	Курс - 28-60 дней в зависимости от исходной дозы и длительности применения каждой дозы
L03AB	Интерфероны	Интерферон гамма человеческий рекомбинантный**[208, 209,210,211]	Средняя суточная доза – 500 тыс. МЕ 1 раз в сутки ежедневно или через день. Вводится внутримышечно или подкожно	Курс лечения – 1-3 месяца. При необходимости и через 1-2 месяца курс лечения повторяют
L03AX	Другие иммуностимуляторы	Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия**[161]	Внутримышечно 60 мг вводят 1 раз в сутки первые 10 дней ежедневно внутримышечно, последующие 20 дней 60 мг вводят внутримышечно через день, одна инъекция в сутки	Курс 20 инъекций При необходимости и проводят повторный курс лечения через 1-6 месяцев.
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	#Глицин**[212]	Взрослым назначают по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день	Курс лечения 7-14 дней. Курс лечения можно увеличить до 30 дней, при необходимости и курс повторяют через 30 дней

V03AB	Антидоты	#Натрия тиосульфат**[204, 213]	Внутривенно — 10 мл 30% раствора	Курс -1 месяц
-------	----------	--------------------------------	----------------------------------	---------------

Хирургическое лечение

В планировании лечения впервые выявленного пациента с туберкулезом должен принимать участие хирург. Консультации хирурга также целесообразно проводить при неэффективности лечения и/или перед завершением интенсивной фазы противотуберкулезного лечения в случае сохранения деструкции в легочной ткани, отсутствии тенденции к рассасыванию инфильтративных изменений.

Все пациенты с остаточными изменениями более 2см в диаметре и полостями должны консультироваться торакальным хирургом перед завершением курса терапии или ранее при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики на фоне проводимой терапии.

Наилучшие непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения можно достичь после полноценного курса противотуберкулезной терапии, при прекращении бактериовыделения и достижении стабилизации специфического процесса (с продолжением интенсивной фазы терапии в послеоперационном периоде).

Основным видом операций по поводу туберкулеза являются резекции легких различного объема, что определяется протяженностью основного поражения и обсеменения легочной ткани. Рациональные сроки хирургического лечения на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза по достижению стабилизации составляют: при сформированных туберкулемах после 2 месяцев противотуберкулезной химиотерапии, при кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе – после 4 месяцев при сохраненной чувствительности и после 6 месяцев при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Следует подчеркнуть, что эти сроки являются ориентировочными, в каждом конкретном случае оптимальный срок проведения операции определяется клинико-рентгенологической динамикой. Именно ее отсутствие на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза представляет показания для проведения операции. В некоторых случаях (при развитии рецидивирующего легочного кровотечения, неуклонном прогрессировании процесса у больных казеозной пневмонией) хирургическое лечение туберкулеза может быть проведено в более ранние сроки. Резекции легких большого объема (доля + сегмент), особенно проведенные на фоне продолжающегося бактериовыделения, должны дополняться одномоментной или отсроченной торакопластикой с целью уменьшения риска послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза. Проведение торакопластики

показано также при резекциях легких меньшего объема, в случаях обсеменения оставшихся сегментов оперированного легкого.

Перед операцией необходимо исключить специфическое поражение крупных бронхов, а при его наличии отложить резекционные методы лечения до стихания активности специфического процесса в крупных бронхах.

Лечение плеврита (эмпиемы) туберкулезной этиологии (при отсутствии специфического поражения легочной ткани) начинается с проведения плевральных пункций до полного удаления экссудата. При отсутствии эффекта от пункционного лечения в течение 14 суток производится дренирование плевральной полости. Продолжающееся накопление экссудата через 60 суток после дренирования на фоне проводимой специфической терапии представляет показания к хирургическому лечению – видеоторакоскопической плеврэктомии или открытой операции. В случаях, когда туберкулезная эмпиема осложняет диссеминированный, инфильтративный туберкулез, казеозную пневмонию или фиброзно-кавернозный туберкулез проведение плеврэктомии производится в более поздние сроки (после рассасывания или существенного уменьшения инфильтративных изменений, прекращения бактериовыделения – как правило, через 4-6 месяцев от начала лечения). Развитие эмпиемы плевры с бронхиальным свищем представляет показания к дренированию плевральной полости и проведению активной аспирации. Неэффективность дренирования на протяжении 5-7 суток требует проведения поисковой окклюзии дренирующего деструкцию бронха и последующей клапанной бронхоблокации. В отдельных случаях используется поролоновая бронхоблокация.

Все диагностические и лечебные операции по поводу туберкулеза легких, плевры, лимфатических узлов должны заканчиваться молекулярно-генетическими исследованиями удаленных патологических образований с целью обнаружения ДНК МБТ, выявления ЛУ МБТ, а также посевом материала ускоренным методом на жидких средах и на плотных средах и патоморфологическим исследованием с целью выявления ЛУ МБТ, оценки активности туберкулезной инфекции и последующей возможной коррекции режима химиотерапии.

Торакопластика, операция экстраплеврального пневмолиза и экстраплевральной пломбировки применяются в случаях значительного двустороннего деструктивного поражения (как правило, верхнедолевого), когда резекция легких нецелесообразна или невозможна из-за низких функциональных резервов. Наилучшие результаты этих операций обеспечиваются после достижения стабилизации туберкулезного процесса. Вместе с тем, они могут выполняться и при прогрессировании туберкулеза в качестве меры по

стабилизации процесса, если других перспектив для закрытия полостей нет. Эффективность операции торакопластики существенно возрастает при ее дополнении клапанной бронхоблокацией.

Хирургическое лечение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией проводится по общим для больных туберкулезом показаниям. Оптимальной является ситуация, когда обеспечивается проведение антиретровирусной терапии со стабилизацией клеточного ответа не менее 100 кл/мкл, подавлением вирусной нагрузки. Определяющим фактором эффективности операции в таких случаях является отказ пациентов от злоупотребления алкоголем и наркотиками, приверженность к лечению, что обеспечивает завершение интенсивной фазы и фазы продолжения химиотерапии в послеоперационном периоде. Проведение антиретровирусной терапии обеспечивает хорошие непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Хирургические вмешательства с последующим гистологическим исследованием, несмотря на сопутствующие риски, являются золотым стандартом диагностики, обеспечивают наибольшую чувствительность и специфичность и обеспечивают возможность проведения хирургического лечения одновременно с верификацией диагноза.

Хирургическая верификация УГТ может проводиться различными методами в зависимости от локализации:

- трансректальная биопсия простаты;
- ТУР - биопсия простаты;
- пункция полостных образований простаты;
- «холодная», ТУР-биопсия мочевого пузыря;
- уретероскопия с биопсией мочеточника («холодная» биопсия, ТУР-биопсия, браш-биопсия);
- пункция полостных образований почки;
- резекционные методики (предпочтительно люмбоскопические, лапароскопические);
- диагностическая нефрэктомия по показаниям (предпочтительно люмбоскопическая, лапароскопическая);
- люмбоскопия, биопсия почки;
- пункция брюшной полости через задний свод влагалища с исследованием пунктата с применением комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов;
- диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала;

- диагностическая лапароскопия;
- гистероскопия с прицельной биопсией.

Хирургическое лечение 3,4 стадии нефротуберкулеза (деструктивные формы) проводится с использованием люмбоскопического (предпочтительно), лапароскопического доступа (при отсутствии противопоказаний).

При хирургическом лечении туберкулезного эпидидимоорхита нецелесообразно использовать паллиативные методики - вскрытие и дренирование абсцесса; необходимо изменить объем хирургического лечения в пользу радикальности операции — эпидидимэктомия, орхэктомия.

Хирургическое лечение туберкулеза женских половых органов проводится на фоне специфической терапии до и после операции.

Показаниями к операции является:

- резистентность к специфической противотуберкулезной терапии или ее непереносимость;
- объемные образования придатков матки (казеома, пиосальпинкс, пиовар) часто не позволяющие исключить опухолевое поражение яичников и маточных труб;
- наличие свищей;
- последствия туберкулеза женских половых органов (трубное бесплодие, выраженный спаечный процесс малого таза, стойкий болевой синдром);
- сочетание туберкулеза гениталий с опухолями матки, яичников.

Показания к хирургическому лечению отдельных форм костно-суставного туберкулеза:

- туберкулезный спондилит: абсцессы, деструкция и секвестры позвонков, нестабильность позвоночника, болевой синдром, неврологические нарушения, свищи, деформация позвоночного столба.
- туберкулезный коксит, туберкулезный гонит: абсцесс, ограничения движения в суставе, деструкция головки бедренной кости и вертлужной впадины, свищи, контрактура и анкилоз сустава, болевой синдром.
- туберкулез прочих костей: болевой синдром, абсцесс, деструкция костей, свищи, контрактура и анкилоз сустава.

Виды операций при:

- туберкулезном спондилите: абсцессотомия, некрсеквестрэктомия, фистуллоэктомия, декомпрессия спинного мозга, спондилодез;

- туберкулезе суставов: некрсеквестрэктомия, артротомия, артродез сустава. установка артикулирующего спейсера, эндопротезирование сустава.
- туберкулезе прочих костей: остеотомия при туберкулезе трубчатых костей, некрсеквестрэктомия, абсцессотомия костей, костная пластика, пластика полостей миофасциальным лоскутом и местными тканями, остеосинтез при патологических переломах костей, коррегирующая остеотомия, удлинение и/или укорочение костей, закрытие мягкотканых дефектов.

При активном костно-суставном туберкулезе производятся дренирующие и санационные операции с одновременным проведением курса химиотерапии в соответствии со спектром ЛУ МБТ. Развитие нарастающей неврологической симптоматики при туберкулезном спондилите представляет показания к срочным оперативным вмешательствам целью которых является декомпрессия спинного мозга и восстановление опорной функции позвоночника.

Реконструктивно-восстановительные операции, операции по эндопротезированию суставов должны выполняться на фоне стабилизации туберкулезного процесса не ранее, чем через 2 месяца после санационных операций и начала курса химиотерапии.

Операции по поводу последствий костно-суставного туберкулеза не требуют предварительного курса химиотерапии.

У больных генерализованным туберкулезом с поражением легких решение о сроке проведения операции по поводу костно-суставного туберкулеза принимается индивидуально, в зависимости от динамики легочного процесса, рассасывания инфильтративных изменений, закрытия полостей деструкции и прекращения бактериовыделения и, как правило, не ранее 4 месяцев от начала лечения у больных лекарственно чувствительным туберкулезом и 6 месяцев у больных туберкулезом с МЛУ МБТ. В ряде случаев (при развитии нарастающей неврологической симптоматики) при генерализованном туберкулезе хирургическое лечение производится в более ранние сроки.

Диагностика и хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией должна проводиться по общим для больных костно-суставным туберкулезом принципам и показаниям. Оптимальным является проведение хирургического лечения на фоне АРТ, подавленной вирусной нагрузки и более 100 CD4+ лимфоцитов в 1 мкл.

Пациентам с подозрением на абдоминальный туберкулез показано:

- бактериологическое исследование кала на МБТ (микроскопия двукратно, посев на жидкие питательные среды, посев на плотные питательные среды с определением лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам);
- УЗИ органов брюшной полости;
- эзофагогастродуоденоскопия (с биопсией патологических образований и последующим гистологическим исследованием биоптата);
- колоноскопия (с биопсией патологических образований и последующим гистологическим исследованием биоптата);
- спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием.

При отсутствии верифицированного бактериологическими и молекулярно-генетическими методами диагноза и сохраняющемся подозрении на туберкулез органов брюшной полости показана диагностическая лапароскопия с биопсией внутрибрюшных лимфатических узлов, сальника, брюшины с последующим гистологическим исследованием. Взятый при лапароскопии материал в обязательном порядке должен быть подвергнут молекулярно-генетическому и микробиологическому (культуральному) исследованию (посев на жидкие питательные среды, посев на плотные питательные среды с определением ЛУ МБТ).

Абдоминальный туберкулез, осложненный перфорацией кишки (желудка) с развитием перитонита, острой кишечной непроходимостью, формированием абсцессов брыжейки, межпетельных абсцессов, а также инфильтративно-язвенное поражение кишечника являются абсолютными показаниями к экстренному хирургическому лечению.

При проведении операций по поводу кишечной непроходимости отдается предпочтение наложению межкишечных анастомозов.

Асцит-перитонит является формой специфического поражения брюшины, которая должна лечиться консервативно.

При выявлении у пациентов периферической лимфаденопатии и подозрении на туберкулез периферических лимфатических узлов показано выполнение УЗИ периферических лимфатических узлов с последующей биопсией и гистологической верификацией. Материал лимфатического узла должен также подвергаться молекулярно-генетическому и микробиологическому (культуральному) исследованию (посев на жидкие питательные среды, посев на плотные питательные среды с определением ЛУ МБТ).

Пункционная биопсия периферических лимфатических узлов малоинформативна при сохраненной ультразвуковой структуре. При выявлении жидкостного компонента в

структуре лимфатического узла возможно проведение пункционной биопсии с последующим бактериологическим исследованием отделяемого на МБТ (микроскопическое исследование, МГМ, микробиологическое (культуральное) исследование). Получение гноя при пункционной биопсии представляет показания к хирургическому лечению в объеме вскрытия и дренирования аденофлегмоны с последующими ежедневными перевязками. Длительность заживления ран в таких случаях определяется общим состоянием пациента, спектром ЛУ МБТ и может достигать 3-4 месяцев. Прекращение бактериовыделения из раны является основанием для наложения вторичных швов.

Диагностика и хирургическое лечение абдоминального туберкулеза и туберкулеза периферических лимфатических узлов у больных с ВИЧ-инфекцией проводится по общим для больных лимфо-абдоминальным туберкулезом показаниям. Оптимальным является плановое хирургическое лечение на фоне АРВТ и подавленной вирусной нагрузки при уровне CD4+ лимфоцитов более 100 клеток в 1 мкл. Экстренные хирургические вмешательства у больных лимфо-абдоминальным туберкулезом производятся без учета АРТ, CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Лечение туберкулеза в особых ситуациях

Беременные с установленным диагнозом туберкулеза должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением участкового акушера – гинеколога. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового фтизиатра. Тактика ведения беременности обсуждается акушером–гинекологом совместно с фтизиатром.

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. В случае тяжелого жизнеугрожающего состояния пациентки, связанного с туберкулезом, терапию начинают незамедлительно. Решение о лечении туберкулеза у беременной принимается врачебной комиссией на основании анализа предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода, а также оценки тяжести процесса. Безопасность практически всех лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза при беременности, не установлена в ходе клинических исследований. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то при составлении схемы лечения необходимо использовать пероральные лекарственные препараты с более подробно изученными

показателями безопасности во время беременности с учетом спектра лекарственной чувствительности МБТ [65,114].

Существует ряд препаратов, которые могут быть определены как «небезопасные» при беременности из-за их потенциального тератогенного воздействия. При лечении туберкулеза у беременных из режима исключаются стрептомицин, амикацин, канамицин, протионамид и этионамид, деламанид [114,193,194]. После родов режим химиотерапии может быть оптимизирован.

План ведения беременности и родов составляется совместно врачом-фтизиатром и акушером-гинекологом, а у женщин с положительным ВИЧ-статусом врачом-инфекционистом. При составлении схемы лечения может потребоваться консультация клинического фармаколога.

Родильница, больная активным туберкулезом, должна быть переведена в туберкулезный стационар для коррекции терапии и наблюдения в послеродовом периоде. Тактика в отношении перевода ребенка, при необходимости, в отделение патологии новорожденных детской больницы решается врачом неонатологом родильного дома. В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо произвести рентгенологическое исследование органов дыхания, на основании которого будет определяться тактика в отношении дальнейшего лечения, а также возможности грудного вскармливания.

Шкала установления диагноза «Туберкулез»

Степень	Диагноз	Описание								
		Жалобы	Анамнез	Объективное обследование	Иммунодиагностика	рентгенологические признаки	Микробиологические и молекулярно-генетические исследования			Гистологическое
							микроскопическое	культуральное	молекулярно-генетическое	
0	отсутствует	+	+	+	-	-	-	-	-	-
1	вероятный	+	+	+	+	-	-	-	-	-
2	установленный	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3	верифицированный	+	+	+	+	+	+	+	+	+

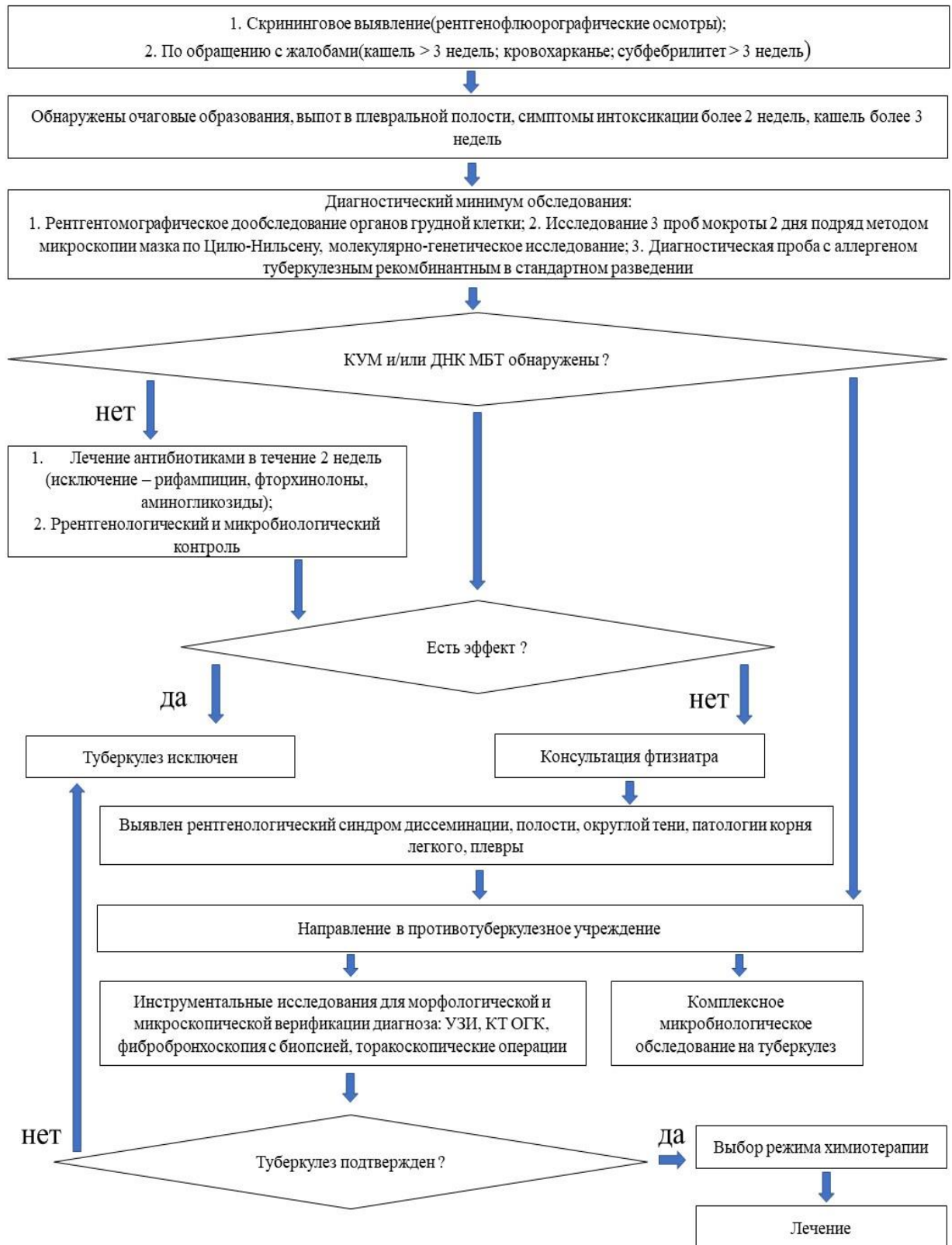
«+» - наличие признака, «-» - отсутствие признака

- 0 - Диагноз отсутствует;
- 1 - Диагноз считается вероятным - имеются клинические признаки, подозрительные

на туберкулез, и положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или другие положительные результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови;

- 2 - Диагноз считается установленным - имеются клиничко-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза;
- 3 - Диагноз считается верифицированным - наряду с клиничко-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза идентифицированы МБТ любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом и/или получены результаты гистологического исследования, указывающие на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе;

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Краткое определение заболевания

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызванное микобактериями туберкулеза (МБТ). Туберкулез является воздушно-капельной инфекцией. Пациент с туберкулезом легких при кашле, чихании, разговоре выделяет мелкие капли мокроты, которые могут содержать взвесь МБТ - возбудителя заболевания. Если здоровый человек вдыхает этот аэрозоль, то микобактерии попадают в легкие, что вызывает заболевание или инфицирование. Инфицирование не всегда приводит к заболеванию. Заболеет человек туберкулезом или нет, зависит от количества попавших в его организм МБТ и сопротивляемости организма. Только 10% инфицированных МБТ людей заболевает туберкулезом в течение жизни.

МБТ могут поражать любые органы и ткани человека, за исключением ногтей и волос. Для окружающих наиболее опасен пациент с туберкулезом органов дыхания. Легче всего заразиться туберкулезом в тесном контакте, при ежедневном общении с пациентом. В основном, заражаются члены семьи, друзья, знакомые и сотрудники или соученики пациента с туберкулезом.

Основными симптомами туберкулеза являются:

- кашель в течение 3-х недель и более;
- боли в грудной клетке;
- кровохарканье;
- общее недомогание и слабость;
- потеря веса;
- потеря аппетита;
- периодическое повышение температуры тела;
- потливость по ночам.

Необходимый объем диагностики

При подозрении на туберкулез необходимо пройти обследование на исключение туберкулеза. Оно включает:

- рентгенологическое обследование - флюорографию органов грудной клетки;
- тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;
- при выявлении патологических изменений в легких рентгенологическим методом, назначается двукратный анализ мокроты, нацеленный на поиск кислотоустойчивых микобактерий методом микроскопии и ДНК МБТ молекулярно-генетическим

методом. При выявлении МБТ необходима незамедлительная госпитализация в стационар и начало лечения.

Первичное обследование на туберкулез осуществляют врачи общей лечебной сети. Постановку диагноза на основании углубленного обследования и лечение туберкулеза осуществляют врачи-фтизиатры – специалисты противотуберкулезных медицинских учреждений, сеть которых распределена по всей стране.

Основные цели лечения

Целью лечения взрослых пациентов с туберкулезом является ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса.

Критериями эффективности лечения пациентов с туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микробиологическими исследованиями;
- регрессия рентгенологических признаков туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

Лечение туберкулеза делится на несколько этапов:

- I. стационарное лечение;
- II. амбулаторное лечение.

Госпитализация пациента с туберкулезом осуществляется в следующих случаях:

- при наличии бактериовыделения;
- при наличии среднетяжелых и тяжелых сопутствующих заболеваний, и побочных реакций на противотуберкулезные препараты;
- при необходимости постоянного медицинского наблюдения.

После стационарного лечения пациент долечивается в условиях противотуберкулезного диспансера и/или противотуберкулезного санатория.

За пациентом, излеченным от туберкулеза, обязательно наблюдает врач-фтизиатр еще в течение 1-3 лет для того, чтобы не было рецидива заболевания.

Лечение пациентов с туберкулезом проводят комплексно. Оно включает химиотерапию (этиотропную противотуберкулезную терапию), при необходимости - хирургическое лечение и коллапсотерапию (введение воздуха в плевральную или брюшную

полости, клапанную бронхоблокацию), а также патогенетическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний.

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза. Химиотерапия должна быть начата в максимально ранние сроки после установления/подтверждения диагноза в противотуберкулезном учреждении и быть комплексной (полихимиотерапия состоящей из нескольких противотуберкулезных препаратов), длительной, непрерывной, контролируемой, преемственной и комбинированной (сочетание химиотерапии с другими видами лечения).

Лечение туберкулеза осуществляется по режимам химиотерапии. Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, сроки их приема, контрольные обследования.

МБТ может приобретать устойчивость к лекарственным препаратам. От этого фактора зависит схема и продолжительность лечения туберкулеза.

В процессе лечения важен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов. Необходимо постоянное сотрудничество пациента и медицинского персонала, формирование ответственного отношения к лечению со стороны пациента.

При назначении противотуберкулезных препаратов возможно возникновение побочных реакций, о чем пациент должен незамедлительно сообщить лечащему врачу.

Наиболее распространенными являются гепатотоксические реакции, связанные с токсическим воздействием на печень. Ряд химиопрепаратов может вызывать поражение периферической и центральной нервной системы. Побочные эффекты применения аминогликозидов могут проявляться в виде нефро- и ототоксических реакций. Редко возникают офтальмо- и кардиотоксические побочные реакции. Возможно появление аллергических реакций, особенно при применении антибиотиков. При лечении МЛУ туберкулеза ряд препаратов, назначаемых в виде таблеток, вызывают раздражение слизистой желудка с развитием тошноты и рвоты.

Частота побочных реакций зависит от сопутствующей патологии пациента (хронический алкоголизм, хронический персистирующий гепатит, сахарный диабет, патология ССС, заболевания ЖКТ, ЦНС и др.). Побочные реакции проявляются, как правило, в первый месяц химиотерапии и, крайне редко в дальнейшем продолжении комплексного лечения после временной отмены и адекватном патогенетическом сопровождении.

Основные реабилитационные мероприятия

Реабилитация пациентов с туберкулезом — важная медико-социальная проблема, в которой переплетаются вопросы медицинской и социально-трудовой реабилитации. Современное лечение туберкулеза в комплексе с другими реабилитационными мероприятиями, проводимыми в противотуберкулезных стационарах, санаториях и диспансерах, позволяет добиться восстановления функциональных возможностей большинства пациентов с туберкулезом, особенно впервые заболевших.

Одновременно осуществляется социально-трудовая реабилитация - восстановление социального статуса переболевшего туберкулезом человека: возобновление работы в прежней должности, восстановление прежнего отношения к нему сотрудников и членов семьи.

Необходимые меры медицинской профилактики

Всем, кто был в контакте с пациентом с туберкулезом, а также лицам, у которых проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным положительна, с профилактической целью назначаются противотуберкулезные препараты.

Рекомендации по изменению образа жизни

Огромное значение в лечении туберкулеза имеет правильное питание. Рекомендуется употребление мясных продуктов, свежих фруктов и овощей, молока и кисломолочных продуктов. Питание должно происходить не менее четырех раз в день.

Нельзя перегружать организм обильным приемом пищи и нельзя недоедать. Некоторым пациентам назначается усиленное питание, но не более чем на одну треть выше суточной нормы.

Режим дня при туберкулезе должен быть щадящим. Следует ограничить физические нагрузки. Необходим регулярный 8-часовой сон и желательно двухчасовой отдых днем, прогулки на свежем воздухе. Труд не запрещен. Человек может продолжать работать, если он чувствует себя неплохо. Но работа должна быть:

- посильной, то есть неустойчивой;
- не на вредном производстве;
- без больших физических нагрузок;
- в сухом, теплом, хорошо проветриваемом помещении;
- без нарушения сна;
- с возможностью приема пищи.

Важно отказаться от вредных привычек.

Режим диспансерного наблюдения

С момента установления диагноза туберкулеза пациент берется на диспансерный учет. Кроме того, диспансерному наблюдению подлежат здоровые люди с наиболее высоким риском развития заболевания: лица, контактирующие с пациентом с активным туберкулезом, особенно с бактериовыделением; лица с положительными результатами теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Диспансерное наблюдение подразумевает системное проведение профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий и осуществляется врачами-фтизиатрами.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в
клинических рекомендациях**

Информация отсутствует.