

Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

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

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2024

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	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2.1 Этиология	8
1.2.2 Патогенез	10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	16
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	28
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	29
2.1 Жалобы и анамнез	31
2.2 Физикальное обследование	31
2.3 Лабораторные диагностические исследования	31
2.4 Инструментальные диагностические исследования	37
2.5 Иные диагностические исследования	40
2.5 Иммунодиагностика	40
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	40
3.1 Химиотерапия	40

3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза	46
3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза	50
3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза	52
3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза	54
3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза	56
3.2 Хирургическое лечение	58
3.3 Иное лечение	62
3.3 Подраздел 1 Коллапсотерапия	62
3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия	66
3.4 Мониторинг курсов лечения больных туберкулезом	70
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	74
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	76
6. Организация оказания медицинской помощи	80
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	82
Критерии оценки качества медицинской помощи	85
Список литературы	87
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	109
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	116
Приложение А3. Справочные материалы	118
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	160
Приложение В. Информация для пациента	161
Приложение Г1.	166

Список сокращений

- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВК – врачебная комиссия
- ВЛТ – внелегочный туберкулез
- ГДН – группа диспансерного наблюдения
- ГИБП - генно-инженерно биологические препараты
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИП – интраплевральный 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
- СИОЗС – 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
- ФРБТ – Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом
- ЦНС – центральная нервная система
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
- ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

ЭК – эндобронхиальный клапан

Термины и определения

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;

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

Пациент с другим случаем повторного лечения – это пациент, у которого зарегистрирован повторный эпизод заболевания после прерывания терапии или неэффективного курса терапии;

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

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

Лекарственная чувствительность – это восприимчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам;

Лекарственная чувствительность клинически установленная – это лекарственная чувствительность *M. Tuberculosis complex* к лекарственным препаратам, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

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

Монорезистентность – это устойчивость *M. Tuberculosis complex* только к одному противотуберкулезному препарату (кроме рифампицина**);

Устойчивость к изониазиду** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к изониазиду ** с подтвержденной чувствительностью к рифампицину**независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Устойчивость к рифампицину** (рифампицин-резистентность, РР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину**независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* по крайней мере к изониазиду** и рифампицину** независимо от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Множественная лекарственная устойчивость клинически установленная – это множественная лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex*, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду**, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону;

Пре-широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – это пре-широкая лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex*, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду**, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду** или бедаквилину**;

Большой туберкулезом с МЛУ возбудителя (большой МЛУ ТБ) – большой туберкулезом, вызванным штаммами *M. Tuberculosis complex* с устойчивостью к рифампицину** или множественной лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом или клинически установленным;

Пре-ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. Tuberculosis complex* пре-широкой лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом или клинически установленный;

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. Tuberculosis complex* с широкой лекарственной устойчивостью.

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, неправильные дозы назначаемых химиопрепаратов 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, пре-ШЛУ, 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.

Учение о трансмиссии туберкулезной инфекции на современном этапе гласит, что наиболее опасной является аэрозольная взвесь, образующаяся в воздухе в присутствии пациента, выделяющего микобактерии туберкулеза во внешнюю среду, когда он кашляет, чихает, разговаривает. В этом случае образуются мельчайшие капли диаметром 1-5 микрон, содержащие микроорганизмы. В составе этих капель возбудитель туберкулеза может

успешно достигнуть глубоких отделов легких и реализовать взаимодействие с макрофагами, что позволяет им успешно размножаться в дальнейшем. Данный механизм осуществляется в ходе воздушно-капельного пути. Именно поэтому иные перечисленные выше пути передачи инфекции реализуются казуистически редко, так как несмотря на высокую жизнеспособность микобактерий в окружающей среде, внедрение в макроорганизм при прямом контакте с предметами, пылью и продуктами питания значительно затруднено [13].

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, клинко-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, элементы 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 сенсибилизация иммунокомпетентных клеток – Т-лимфоцитов (Th1). Сенсибилизированные 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 инфицирована 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, 14].

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, 225].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 62,4 % и в 2022 году составила 31,1 на 100 тысяч населения (в 2009 – 82,6 на 100 тысяч населения), смертность уменьшилась на 77,2%, составив в 2022 году 3,8 на 100 тысяч населения (в 2009 году – 16,7 на 100 тысяч населения). Снижение показателей в различных федеральных округах России происходит неравномерно, но вектор развития эпидемического процесса однонаправленный [15].

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 научно обоснованных подходов к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза, в том числе МЛУ туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией».

Несмотря на 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 33,2% в 2021 году. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей («бациллярное ядро»)

также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2021 году составили 56,9% от всех бактериовыделителей [15]. Следует учесть, что на этот показатель оказывает существенное влияние повышение объемов и улучшение качества микробиологической и молекулярно-генетической диагностики.

Наращение доли пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ в общей структуре больных туберкулезом 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 ряда. Кроме того, туберкулез с МЛУ МБТ создает значительные проблемы химиопрофилактики (превентивного лечения).

Растет доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: если в 2009 году этот показатель среди впервые выявленных пациентов составлял 5,5%, то в 2021 году он вырос почти в пять раз и составил 25,1% [15].

Сочетание туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции изменило патогенез туберкулезного процесса, сдвинув его в сторону альтеративного воспаления с потерей типичных клиничко-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 (ред. от 05.06.2017): «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);
- 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);

¹ Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 (ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза»

- 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 отсутствие 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;
- туберкулезный перикардит;
- 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 (контрлатеральный 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 груднопоясничном, 20% — в поясничном и 5% — в шейном. В 10% случаев одновременно 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:

- базиллярный 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 мочевого пузыря;
- 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 [16].

В настоящее время выделяют еще одну форму туберкулеза мочевого пузыря — ятрогенную вследствие инстилляции 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.

Туберкулезный перикардит – специфическое воспаление листков перикарда, которое, как правило, развивается при туберкулезе множественных локализаций. Туберкулезная этиология является наиболее частой из всех инфекционных причин перикардитов в странах с высокими бремени туберкулеза (достигая у больных ВИЧ-инфекцией 90%).

Диагностика туберкулезного перикардита основывается, как правило, на оценке совокупности клинико-рентгенологических, эхокардиографических и лабораторных данных, реже – на выявлении возбудителя туберкулеза в перикардальном экссудате, полученном при перикардиоцентезе.

Для выявления и оценки количества выпота в полости перикарда показана трансторакальная эхокардиография всем пациентам с подозрением на наличие жидкости в полости перикарда.

Размеры выпота в полость перикарда подразделяются следующим образом: 1) минимальный выпот (виден только в фазу систолы), 2) расхождение листков перикарда в фазу диастолы менее 1 см соответствует объему около 300 мл, 3) диастаз листков 1–2 см – соответствует объему около 500 мл и 4) расхождение листков на 2 см и более – объему более 700 мл выпота. Наличие большого количества выпота (эхонегативное пространство в диастолу 2 см и более), тампонада сердца или угроза ее развития, а также подозрение на гнойный перикардит являются основаниями для проведения пункции перикарда (перикардиоцентеза).

Рекомендовано проведение интервенционных и хирургических вмешательств с диагностической целью при выраженном и умеренном выпоте неясной этиологии.

При наличии выраженного выпота в перикард, тампонаде сердца рекомендуется проведение интервенционных и хирургических вмешательств. Рекомендуется проведение перикардиоцентеза, формирование перикардиального окна и перикардэктомия с целью декомпрессии сердца, дренирования и санации полости перикарда пациентам с перикардитом.

При туберкулезном поражении нередко развивается констриктивный перикардит, который характеризуется утолщением перикарда, между его листками формируются спайки и рубцовая ткань, обызвествления околосердечной сумки различной степени выраженности. Типичными эхокардиографическими признаками являются парадоксальное диастолическое движение межжелудочковой перегородки, утолщение стенок перикарда ≥ 3 мм, локальные или распространенные участки адгезии, а при компьютерной томографии возможно визуализировать кальцификацию перикарда.

Лечение констриктивного перикардита является преимущественно хирургическим. С целью декомпрессии сердца, дренирования и санации полости перикарда в настоящее время применяются перикардиоцентез, открытое подмечевидное дренирование перикарда с формированием перикардиального окна, торакоскопическое формирование перикардиального окна (фенестрация перикарда) и перикардэктомия, которые выполняются на фоне адекватной этиотропной противотуберкулезной терапии. [17].

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

Классификация абдоминального туберкулёза

1. Туберкулёз кишечника:

- Инфильтративный
- Инфильтративно-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 (инфильтрация, 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 [1, 18].

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 [1].

ВЛТ не имеет патогномоничных 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 патогномоничных 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 [1, 19, 20].

Туберкулез с МЛУ МБТ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. По данным анамнеза можно предположить наличие клинически установленной МЛУ МБТ.

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, клиничко-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза.

Диагноз считается верифицированным, если у пациента, 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 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;

- 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].

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 поражённого 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, пунктатов, 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 [6, 21].

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 [22-24].

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 (например, с помощью окраски образца по Цилю – Нильсену или люминисцентной микроскопии). 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 [25].

- **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 [26-28].

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 [29].

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 [30-35].

- 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 [36-40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Основное преимущество молекулярно-генетических методов 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 [41-46].

- **Рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*M. 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 [47–49].

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 [50, 51]. Наличие лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам ассоциируется с низкой эффективностью лечения [52]. 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-генетическим методом и наличии культуры МБТ сразу же выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) одновременно к ПТП первого и второго ряда, 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 [29].

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 первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**, пиразинамид**) и второго ряда (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, линезолид**, деламанид**, бедаквилин**);
- метод пропорций на плотной питательной среде Левентейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, протионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**);
- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левентейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**). Для препаратов второго ряда метод абсолютных концентраций не валидирован [33, 43, 53]. 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, 54-57]. 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 легких цифровая или аналоговая, томография легких, в т.ч. спиральная компьютерная томография легких, 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 [53-55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** для мониторинга эффективности лечения выполнять пациенту с туберкулезом легких контрольную рентгенографию легких [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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 томографию легких 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 [55-59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *томография легких 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, 41, 60].

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 (bronхоскопия, 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 лёгкого, лимфатических узлов, плевры [61-63].

- **Рекомендуется** использовать миниинвазивные способы для диагностики заболеваний органов дыхания: фибробронхоскопию, видеомедиастиноскопию, видеоторакоскопию [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Диагностические операции выполняют при необходимости дифференциации туберкулеза с другими заболеваниями.

2.5 Другие диагностические исследования

Иммунодиагностика

- **Рекомендуется** включение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении** (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) в комплексном клинико-лабораторном и рентгенологическом обследовании 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 [65, 66, 67, 72].

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 [71].*

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:

- режим лекарственно-чувствительного туберкулеза;*
- режим изониазид-резистентного туберкулеза;*
- режим МЛУ ТБ;*
- режим пре-ШЛУ ТБ;*
- режим ШЛУ ТБ;*

Подробная информация о режимах химиотерапии содержится в приложении А3.

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя назначение химиотерапии проводится на основании результатов оценки риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью 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 больным туберкулезом с бактериовыделением. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, клинически установленную МЛУ, пре-ШЛУ ТБ МБТ [1, 21, 37, 44, 65].

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**, #клофазимин, #(имипенем + [циластатин])**, #меропенем**, циклосерин**, теризидон**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**.*

*При этом приоритетными препаратами для включения в схемы терапии являются бедаквилин**, линезолид**, лекарственные препараты группы фторхинолонов, а также рекомендуются к назначению циклосерин** или теризидон**, деламанид**[68]. #Клофазимин (противолепрозный препарат) может быть использован по решению ВК.*

*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**, #клофазимин настоятельно рекомендуется для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний*
- *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 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**.*

Подробное описание препаратов представлено в приложении А3.

- **Настоятельно рекомендуется** начинать химиотерапию туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза для улучшения результатов лечения [19, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза следующим группам пациентов с установленным диагнозом при наличии или отсутствии бактериовыделения [69, 172]:
 - при установленной чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** (или только к рифампицину** при отсутствии результатов устойчивости к изониазиду до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя);
 - пациентам с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом без бактериовыделения при отсутствии клинически установленной МЛУ МБТ, пре-ШЛУ МБТ, ШЛУ МБТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- При установлении лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду** и/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 А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-генетическими 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-генетического исследования для улучшения результатов лечения [73,74].

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 фторхинолонам. 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 фторхинолонам, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУТБ).

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** любым методом и подтвержденной чувствительностью к фторхинолонам а также пациентам с клинически установленной МЛУ [41, 45, 75].

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 клинически установленной МЛУ возбудителя при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя считают:

- пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, не получавших ранее лекарственные препараты группы фторхинолонов, если ранее у пациента была выявлена лекарственная устойчивость по крайней мере к одному из препаратов – изониазиду** или рифампицину**;
- пациентов, получавших лечение по режимам химиотерапии лекарственно-чувствительного 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;*
- в лечении не применялись фторхинолоны;*
- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.*

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии пре-ШЛУ ТБ пациентам с пре-ШЛУ ТБ или МЛУ/РР и неизвестной ЛЧ к фторхинолонам пациентам с клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ [77-79].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Пациентами с клинически установленной пре-ШЛУ МБТ при отсутствии бактериовыделения и результатов определения лекарственной резистентности возбудителя считают:

- заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя (МЛУ или пре-ШЛУ МБТ у вероятного источника заражения должна быть задокументирована);*
- 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 получавших фторхинолоны;*
- пациентов, получавших лечение по режимам химиотерапии изониазид резистентного, МЛУ туберкулеза, при отрицательной клинко-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** [65, 80].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)
- **Рекомендуется** проводить систематический мониторинг побочных реакций при проведении химиотерапии для повышения приверженности больных к лечению [81,82].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)
Комментарии: *Подробное описание схемы мониторинга приведено в Приложении А3.6.*

3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Лечение ЛЧ туберкулеза может осуществляться по двум режимам. Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК).

- **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 [83,84].
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 [85].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)
- **Рекомендуется** назначение комбинации как минимум из 3 препаратов первого ряда: изониазида**, рифампицина ** и пиразинамида** или этамбутола** в фазе

продолжения при лечении пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза для эффективного подавления сохраняющейся микробной популяции [85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *В фазе продолжения терапии допускается назначение:*

- *изониазида***, *рифампицина*** и *пиразинамида*** или *этамбутола*** одновременно – *при отсутствии данных теста лекарственной чувствительности на изониазид** и рифампицин***; *впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза; ранее получавшим лечение, вне зависимости от распространенности процесса;*
- *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***;
- *вместо рифампицина** в фазу продолжения может быть назначен рифапентин [84].*

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

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза назначение комбинированных препаратов с фиксированными дозами, соответствующих режиму [86,87]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Применение таких препаратов наиболее целесообразно для повышения приверженности больных к лечению. Возможно применение комбинированных препаратов с модифицированным высвобождением действующих веществ [87].*

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для эффективного подавления сохраняющейся микробной популяции [83,85,86,87]:

- длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;
- длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: длительность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с подтвержденной лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду**, рифампицину** и фторхинолонам МГМ и/или культуральными методами исследования возможно сократить до 4 месяцев. Решение о возможности сокращения сроков лечения по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза у пациентов принимается ВК в каждом случае индивидуально.

Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным за исключением применения рифапентина 2-3 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 [84,85]:

- 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 [88].

- **Рекомендуется** перевод пациента на фазу продолжения терапии проводить после контролируемого завершения приема указанных выше доз фазы интенсивной терапии режима лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопических исследований диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике для повышения эффективности лечения [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Не рекомендуется** назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, для предотвращения развития рецидивов [90, 232].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** повторное определение лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическими микробиологическим (культуральным) методом на жидких питательных средах при сохранении или появлении бактериовыделения и (или) отрицательной клинико-рентгенологической динамике туберкулезного процесса для назначения эффективного лечения [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с подтвержденной лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду**, рифампицину** и фторхинолонам МГМ и/или культуральными методами исследования назначение комбинации из следующих лекарственных препаратов – изониазид**, #рифапентин, пиразинамид** и #моксифлоксацин** [90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: В интенсивную фазу химиотерапии пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принимать 2 месяца комбинацию из 4 препаратов: изониазид**, #рифапентин (ежедневно в дозе 1200 мг/сут), пиразинамид** и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут), в фазу продолжения - 2 месяца комбинацию из 3 препаратов: изониазид**, #рифапентин (ежедневно в дозе 1200 мг/сут) и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут).

Режим может быть назначен пациентам с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ лимфоцитов не менее 100 клеток/мкл.[90].

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

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 числа рецидивов [70,91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- Длительность лечения по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза **рекомендуется** продлить более 6 месяцев (по решению ВК) при условии сохранённой чувствительности к рифампицину** на всем протяжении лечения 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 [14].

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 [73, 91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в качестве трех основных лекарственных препаратов комбинации при лечении пациентов по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза применение рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *При известной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя к этамбутолу** и/или пиразинамиду** в схему терапии могут быть включены канамицин**, #амикацин** или капреомицин**, протионамид** или этионамид**. Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3*

- **Рекомендуется** при лечении пациента по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза в качестве четвертого лекарственного препарата комбинации лекарственных препаратов применение левофлоксацина** для улучшения результатов лечения [70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

Лечение МЛУ туберкулеза может осуществляться по двум режимам. Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК).

- **Рекомендуется** при назначении режима химиотерапии МЛУ туберкулеза лечение пациента проводить длительностью не менее 9 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива [92, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Длительность режима химиотерапии МЛУ туберкулеза может быть увеличена до 20 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК [98].

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначать комбинацию, одновременно включающую не менее 5 противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя [78, 93].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Больному назначается бемаквлин**, линезолид**, циклосерин** или теризидон** и препарат из группы фторхинолонов, а также один дополнительный препарат с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

- **Рекомендуется** назначение бемаквиллина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза [94, 113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: при назначении бемаквиллина** в составе режима химиотерапии:

- Необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя;

– *Общая продолжительность курса лечения бедаквилином** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента [81,82,92,94].*

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [68, 81, 92, 94].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [95, 96]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение левофлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [94,97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение #моксифлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [94, 97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.*

- **Рекомендуется** назначение спарфлоксацина** в составе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза при сохранении лекарственной чувствительности [98, 100].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы терапии дополнительно включать один препарат: пипразинамид**, этамбутол** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя [96,102]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** дополнительно назначение в схемы режима МЛУ туберкулеза деламанида** для повышения эффективности лечения [99, 100, 101, 103, 105]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Деламанид** назначается на 6 месяцев лечения, но по решению ВК длительность применения препарата может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.

При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

- **Рекомендуется** в фазе продолжения режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя для повышения эффективности лечения [14,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Лечение пре-ШЛУ туберкулеза может осуществляться по двум режимам. Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК).

- **Рекомендуется** при назначении режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза лечение пациента проводить длительностью не менее 9 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива [14,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Длительность режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза может быть увеличена до 20 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК.

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима пре-ШЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя [93,104,105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение бедаквилина** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [68,90,94,113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Бедаквилин** назначается на 6 месяцев лечения, но по решению ВК длительность применения препарата может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [68, 92, 106,108];

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [95].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы режима пре-ШЛУ туберкулеза включать деламанид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения [99,100, 103, 107,108,109,110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Применение рекомендуется в течение 6 месяцев, по решению ВК продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Рекомендуется** в схемы терапии дополнительно включать один – два препарата: пипразинамид**, этамбутол** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя [101,102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиюреидомеилпиридинияпехлорат**. #Клофазимин может использоваться по решению ВК. Применение фторхинолонов возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя [99].

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

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии ШЛУ туберкулеза проводить длительностью не менее 18 месяцев [76, 227, 228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Длительность режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза может быть увеличена до 24 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК.

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима ШЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя для полного подавления микробной популяции [93, 109, 110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Приоритетными являются бедаквилин** или линезолид** (в зависимости от результатов индивидуального теста лекарственной чувствительности возбудителя), циклосерин** или теризидон**, деламанид** и

два-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 [111,113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Бедаквилин** назначается на 6 месяцев лечения, но по решению ВК длительность применения препарата может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Рекомендуется** назначение линезолида** в составе режима ШЛУ туберкулеза при достоверном сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [68, 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или теризидона** в составе режима ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [95,100]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** в схемы режима ШЛУ туберкулеза дополнительно включать деламаид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения [99, 104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Применение рекомендуется в течение 6 месяцев, по решению ВК продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента [99].*

- **Рекомендуется** при необходимости в схемы режима ШЛУ туберкулеза включить пипразинамид**, этамбутол**. При резистентности возбудителя к этамбутолу** и/или пипразинамиду** или невозможности их назначения при противопоказаниях в схему терапии рекомендуется включать для повышения эффективности лечения

капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, #имипенем + [циластатин]** или #меропенема** с #амоксациллином+[клавулановой кислотой]**. Применение канамицина** возможно при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя [98, 99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид** или этионамид**, #клофазимин, фторхинолоны, аминосалициловая кислота**, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат **[98, 99,104].

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

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].

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. Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ;*
- 4. При составлении режима химиотерапии пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, учитываются результаты определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала;*
- 5. У пациентов с ВИЧ-инфекцией экстренные, диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулёза 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** выполнять оперативное лечение больным туберкулезом органов дыхания при отсутствии положительной динамики от этиотропной химиотерапии [62, 114-116].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Показания к операции:

1. Туберкулема
2. Кавернозный туберкулез
3. Фиброзно-кавернозный туберкулез
4. Осложнения туберкулеза: легочное кровотечение, пневмоторакс, бронхиальный свищ, эмпиема плевры.
5. Дифференциальная диагностика туберкулеза с другими заболеваниями.

Противопоказания к операции:

1. Значительное поражение легочной ткани туберкулезным процессом, не позволяющее добиться прекращения бактериовыделения и (или) ликвидации полостей распада ни одним из рекомендуемых хирургических методов.
2. Туберкулез бронха по предполагаемой линии пересечения или бронхов, дренирующей часть легкого, которую планируется подвергнуть коллапсу.
3. Легочная-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA), амилоидоз внутренних органов
4. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет в стадии декомпенсации, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная, почечная недостаточность.

- **Рекомендуется** определить показания к оперативному лечению в первые 2-4 мес. от начала этиотропной терапии [114, 117-119, 229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Смещение сроков оперативного лечения при неэффективности этиотропной химиотерапии может приводить к дальнейшему распространению туберкулеза и невозможности выполнения операции. 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.

- **Рекомендуется** консультация врача-торакального хирурга всем пациентам с ЛУ туберкулезом для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении [1, 120].
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 каверны, кавернотомия, кавернопластика), дренирование плевральной полости с использованием видеоэндоскопических технологий; плеврэктомия, декортикация лёгкого, торакостомия; операции на бронхах (окклюзия, резекция и пластика, реампутация культи), лимфаденэктомия (удаление внутригрудных лимфатических узлов), разрушение плевральных сращений для коррекции искусственного пневмоторакса .

- **Рекомендуется** выполнять резекции легкого различного объема по поводу туберкулеза в соответствии с установленными показаниями [114-119].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Резекции легкого должны выполняться в подавляющем большинстве случаев хирургического лечения туберкулеза легких. При ограниченных туберкулезных поражениях выполняют краевые, сегментарные, бисегментарные резекции. При распространенных туберкулезных процессах выполняют лобэктомию, комбинированные и мультисегментарные, а также двусторонние резекции. При тотальном поражении легкого выполняют пневмонэктомию, при этом локальные (до двух сегментов) очаговые и (или) деструктивные изменения в

контрлатеральном легком не являются противопоказанием к операции при отсутствии прогрессирования.

- **Рекомендуется** проводить торакомиопластику при наличии противопоказаний к резекции легкого. Сочетание торакопластики и эндоскопической клапанной бронхоблокации усиливает лечебный эффект [117, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Оперативное лечение выполняют для создания лечебного коллапса пораженного легкого при невозможности выполнить резекцию и для коррекции объема гемиторакса после ранее произведенной резекции легкого в случае неполного расправления легкого и формирования остаточной плевральной полости. Также торакомиопластическое оперативное лечение проводят при лечении бронхиальных свищей, закрытии дефектов грудной стенки. В качестве альтернативы торакомиопластике может быть выполнен экстраплевральный пневмолиз. Для санации плевральной полости при эмпиеме, в ряде случаев, выполнять торакоостомию.*

Рекомендуется пациентам с туберкулезным экссудативным плевритом проводить торакоцентез [119, 123, 124, 231].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *При туберкулезном поражении в экссудативную фазу проводят пункционное лечение и дренирование. Дренирование плевральной полости проводят в случае скопления воздуха и (или) экссудата при неэффективном пункционном ведении. С целью ликвидации полости эмпиемы, удаления гнойно-фибринозного содержимого, казеозных масс, предотвращения развития плеврогенного пневмофиброза и для обеспечения расправления легкого производят плеврэктомию с декортикацией легкого (тотальную или частичную).*

- **Рекомендуется** выполнять плеврэктомию при сохранении специфического туберкулезного воспаления в плевре [119, 123, 124, 230].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** выполнять эндоскопическую клапанную бронхоблокацию для создания коллапса легкого при деструктивных процессах, в том числе в сочетании с торакомиопластикой [125, 126, 128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Эндоскопические методы лечения применяют при легочных кровотечениях, бронхиальных свищах, а также в качестве метода создания коллапса пораженной деструктивным процессом части легкого. Основным методом является эндоскопическая клапанная бронхоблокация, используют другие окклюдеры. При развитии стенозов трахеи и главных бронхов проводят эндоскопическую дилатацию (бужирование) с последующим эндоскопическим стентированием трахеи и бронхов.

- **Рекомендовано** выполнять дренирование плевральной полости при пневмотораксе, пиопневмотораксе, эмпиеме плевральной полости [124, 127-129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для выполнения дренирования плевральной полости, как малоинвазивные оперативные вмешательства, проводят временную эндоскопическую окклюзию (блокаду) бронха, так и значительные по объему высокотехнологичные вмешательства – пневмонэктомию, окклюзию главного бронха, легочной артерии, торакомиопластику.

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 абациллированию пациента.

- **Рекомендуется** выполнение интраплеврального 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, кровохарканья.

- 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].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Интраплевральный пневмоторакс (ИП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении через иглу воздуха в грудную клетку между париетальным и висцеральным листками плевры. Интраплевральный 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;*
- *блокированные (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, 130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

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, МЛУМБТ, сопутствующих заболеваниях), обуславливающих невозможность проведения адекватной химиотерапии;
- сопутствующих заболеваниях, повышающих риски неэффективного лечения и/или рецидива туберкулеза [125, 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

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.

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 ПП 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 кровохарканьи или легочном кровотечении [130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

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

3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия и симптоматическая 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. [122].

Способ применения, дозы и кратность приема препаратов представлены в приложении А3.8.

Патогенетическая терапия включает немедикаментозные и медикаментозные методы и средства [1, 132].

Немедикаментозные методы:

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

Медикаментозные методы (лекарственная терапия).

- **Рекомендуется** назначение интерферона гамма человеческого рекомбинантного** при лечении больных туберкулезом в качестве адьювантной противотуберкулезной терапии [138, 140, 141]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Назначение интерферона гамма человеческого рекомбинантного** может потенцировать антибактериальный эффект изониазида**, увеличивая вероятность полного и максимально раннего абациллирования пациентов, находящихся на изониазид-содержащих режимах химиотерапии. Для ускорения репаративных процессов и сокращения сроков бактериоведения целесообразно использовать интерферона гамма человеческий рекомбинантный** при лечении больных туберкулезом. В качестве адъювантного средства интерферон гамма человеческий рекомбинантный** повышает эффективность противотуберкулезной терапии, стимулируя клеточное звено иммунитета, усиливая фагоцитоз и активность макрофагов, что позволяет ускорить гибель внутриклеточных микобактерий. Отсутствие или недостаток выработки интерферона гамма ассоциированы с чрезмерным ростом внутриклеточных патогенов и неблагоприятным прогнозом заболевания.

- **Рекомендуется** назначение глутамил-цистеинил-глицин динатрия** при лечении пациентов с МЛУ ТБ с целью минимизации риска развития побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов [133-135, 136, 233].

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.

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов (преднизолона**) в качестве адъювантной терапии при лечении пациентов с туберкулезом легких и туберкулезным менингитом [137,173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

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, 139].

Основные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, а также

алгоритмы их предупреждения и купирования описаны в приложении АЗ.

Дозы лекарственных препаратов и длительность указаны в приложении АЗ.

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов для симптоматической коррекции побочных реакций противотуберкулезных средств и купирования симптомов заболевания [176-224].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациенту могут быть назначены препараты следующих групп:

Лекарственные препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ:

- А09АА ферментные препараты;
- А11На другие витаминные препараты;
- А11ДА витамин В1;
- А16АА аминокислоты и их производные;
- А05АА препараты желчных кислот;
- А05ВА препараты для лечения заболеваний печени;
- А02ВС ингибиторы протонного насоса;
- А02ВА блокаторы гистаминовых H₂ рецепторов;
- А02АХ антациды в комбинации с другими средствами;
- А03АД папаверин и его производные;
- А07Ва препараты угля;
- А06АД осмотические слабительные средства;
- А07ВС другие кишечные адсорбенты;
- А07ДА препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта;
- А03ФА стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта;
- А04АА блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов;
- А12СХ другие минеральные вещества;

Лекарственные препараты, влияющие на кровь и систему кроветворения:

- В05АА кровезаменители и препараты плазмы крови;
- В01АВ группа гепарина;
- В02АА аминокислоты;
- В03ВА витамин В12 (цианокобаламин и его аналоги);
- В03АВ пероральные препараты трехвалентного железа
- В03АС парентеральные препараты трехвалентного железа; ;

- *B05BB* растворы, влияющие на водно-электролитный баланс;
- *B05XA* растворы электролитов;
- Лекарственные препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему:*
- *C03CA* сульфонамиды; *C03DA* антагонисты альдостерона;
- *C01BB* антиаритмические препараты, класс *IB*
- Лекарственные препараты, влияющие на костно-мышечную систему:*
- *M01AB* производные уксусной кислоты и родственные соединения;
- *M01AE* производные пропионовой кислоты;
- *M03BX* другие миорелаксанты центрального действия;
- *M04AA* ингибиторы образования мочевой кислоты;
- *Анестетики. Анальгетики:*
- *N 01AB* галогенированные углеводороды;
- *N01AF* барбитураты;
- *N01AX* другие общие анестетики;
- *N01BB* амиды;
- *N01BA* эфиры аминокислоты;
- *N02AX* другие опиоиды;
- *N02BE* анилиды;
- *N06AA* неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов;
- *N06BX* другие психостимуляторы и ноотропные препараты;
- *N06BX* другие психостимуляторы и ноотропные препараты;
- Лекарственные препараты, влияющие на дыхательную систему.*
- Антигистаминные средства:*
- *R03AC* селективные бета 2- адреномиметики;
- *N01AX* другие общие анестетики
- *R05CB* муколитические препараты;
- *R03DA* ксантины;
- *R06AC* замещенные этилендиамины;
- *R06AE* производные пиперазина;
- *R06AX* другие антигистаминные средства системного действия;
- *A07CA* пероральные солевые составы для регидратации;

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)

3.4 Мониторинг курсов лечения больных туберкулёзом

Регистрация больных туберкулезом. Регистрации в Федеральном регистре лиц, больных туберкулезом, (ФРБТ) и в районном (региональном) журнале регистрации больных туберкулезом с оформлением карты химиотерапии подлежат все впервые выявленные больные и больные рецидивом ТБ, выявленные при жизни, вне зависимости от возраста и гражданства, а также случаи повторных курсов противотуберкулезной терапии. *Одновременно с регистрацией курса химиотерапии пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению, переводят в I группу диспансерного наблюдения (ГДН).*

Все случаи туберкулеза, выявленные посмертно, подлежат регистрации в ФРБТ с заполнением карты посмертного выявления (вместо карты лечения) и в районном (региональном) журнале регистрации больных туберкулезом.

Не регистрируются случаи химиотерапии в рамках оказания паллиативной медицинской помощи, а также случаи назначения противотуберкулезных препаратов лицам, не являющимся больными туберкулёзом.

Группы больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения, определяются в соответствии с критериями:

- **впервые выявленные** (новые случаи) – пациент с туберкулезом, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты в виде курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 месяца, ранее не болевший туберкулёзом и не регистрировавшийся по регистрационной группе «впервые выявленные»;

- **рецидивы** – это пациент, у которого предыдущий курс химиотерапии туберкулеза был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод заболевания;

- **после неэффективного курса химиотерапии** – больные, у которых зарегистрирован неэффективный исход предшествующего курса химиотерапии, либо которые были переведены с режимов лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза и изониазид-резистентного туберкулеза на режим лечения туберкулеза с устойчивостью как минимум к рифампицину**;

- **после прерывания курса химиотерапии** – больные, у которых было зарегистрировано прерывание предшествующего курса химиотерапии;

- **переведенные** (для продолжения лечения) – больные, прибывшие из другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где им был начат курс химиотерапии, для продолжения курса лечения, на который есть соответствующая документально подтверждённая информация.

- **прочие** – любые другие больные ТБ, которые не соответствуют приведенным выше определениям и в отношении которых принято решение о проведении повторного курса химиотерапии.

Регистрация и эпидемический учет бактериовыделения. Наличие бактериовыделения является основным методом подтверждения диагноза туберкулеза, а также служит основанием для эпидемического учета. Больные, у которых в биологических жидкостях организма и/или патологических материалах, выделяемых во внешнюю среду, обнаружены МБТ, подлежат регистрации и эпидемическому учету по бактериовыделению. К бактериовыделителям причисляют лиц, у которых МБТ обнаруживают в мокроте, моче, кале, сперме, менструальной крови, в отделяемом свищей или в выделениях других органов. Выявление МБТ при посеве пункционного, биопсийного или операционного материала, а также выявление ДНК МБТ в любом материале (включая мокроту, промывные воды желудка, бронхов и т.п.) также является достоверным методом верификации диагноза туберкулеза, но как бактериовыделение не учитывается.

Прекращение бактериовыделения со снятием с эпидемического учета должно быть подтверждено получением не менее двух последовательных отрицательных результатов микробиологической диагностики с интервалом не менее 7 дней. Для этого учитываются результаты тех методов (микроскопии и (или) культурального исследования на плотных или жидких питательных средах) и в тех материалах, которые были использованы для выявления бактериовыделения. В случае успешного исхода курса химиотерапии при отсутствии достаточного микробиологического подтверждения, прекращение бактериовыделения фиксируется одновременно с регистрацией клинического излечения.

Постановка пациента на учёт как бактериовыделителя и снятие с учета производится решением врачебной комиссии, данные для которой должны быть представлены не позднее недели после получения соответствующих результатов бактериологического исследования материала, выделяемого во внешнюю среду.

Мониторинг результатов курсов химиотерапии. Различают следующие исходы курса химиотерапии:

1. **Клинически излечен** – успешный исход курса химиотерапии пациентов, которые приняли все предусмотренные режимом дозы противотуберкулезных препаратов

и не нуждаются в проведении им повторного курса химиотерапии. *Клинически излеченных пациентов переводят в III группу диспансерного наблюдения в день регистрации успешного исхода курса химиотерапии.*

В зависимости от способа подтверждения результата лечения данный исход состоит из суммы двух видов успешных исходов:

1.1. Клинически излечен с бактериологическим подтверждением – исход курса химиотерапии пациента с туберкулёзом лёгких, у которого из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, получен положительный результат микроскопического и (или) культурального исследования, и в ходе лечения получено достаточное микробиологическое подтверждение прекращения бактериовыделения. Оценка результата лечения в ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулеза проводится также по отдельным критериям:

1.1.1. Если из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, получен положительный результат микроскопии мокроты и зарегистрирован исход «излечен с бактериологическим подтверждением», то результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты»;

1.1.2. Если из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, получен положительный результат посева мокроты (на плотные или жидкие питательные среды) и зарегистрирован исход «излечен с бактериологическим подтверждением», то результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты».

1.1.3. У пациента с исходами «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты» и «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты» отмечается результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией и посевом мокроты».

1.2. Клинически излечен без бактериологического подтверждения – успешный исход курса химиотерапии пациентов, не попадающих под критерии исхода «Клинически излечен с бактериологическим подтверждением». *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулеза при этом регистрируется результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически».*

2. Перерегистрирован с режимов лечения лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного туберкулеза на режим лечения МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ туберкулёза. *Исход регистрируется во всех случаях, в которых пациент нуждается в его переводе для продолжения лечения на режимы химиотерапии «МЛУ туберкулеза», «пре-ШЛУ туберкулеза» и «ШЛУ туберкулеза».*

3. **Неудача лечения** – регистрируется у пациента, у которого возникла одна из ситуаций:

3.1. К моменту достижения предельной продолжительности интенсивной фазы не прекратилось бактериовыделение, подтверждённое методом микроскопии и (или) методом посева для случаев лечения лекарственно-чувствительного изониазид-резистентного туберкулеза, и методом посева для случаев лечения туберкулёза с выявленной или предполагаемой устойчивостью к рифампицину** (режимы химиотерапии «МЛУ туберкулеза», «пре-ШЛУ туберкулеза» и «ШЛУ туберкулеза»). *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируется один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом».*

3.2. При отсутствии бактериовыделения из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, в ходе лечения зарегистрировано бактериовыделение, расцениваемое врачебной комиссией как признак отрицательной клинико-лабораторной динамики. *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируется один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом».*

3.3. После прекращения бактериовыделения было зафиксировано его возобновление, признанное врачебной комиссией как признак отрицательной клинико-лабораторной динамики. *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируется один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом».*

3.4. К моменту достижения предельной длительности курса химиотерапии пациент нуждается в проведении повторного курса лечения. *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируется исход «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически».*

3.5. Курс химиотерапии был прекращён врачебной комиссией по медицинским показаниям. *В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируется исход «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически». При этом пациент подлежит, в зависимости от перспектив его дальнейшего лечения, переводу во II-A или II-B ГДН.*

4. **Умер от туберкулёза** – пациент в ходе курса химиотерапии умер от ТБ.

5. **Умер от других причин** – пациент в ходе курса химиотерапии умер не от ТБ.

6. **Прервал курс химиотерапии** – пациент не начал курс химиотерапии в течение 60 дней после регистрации курса химиотерапии, либо самовольно не принимал противотуберкулёзные препараты в течение, как минимум, 60 дней. Исход регистрируется через 60 дней после приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – после даты регистрации). *При этом пациент подлежит переводу во II-A или II-B ГДН.*

7. **Выбыл** – пациент, не начиная лечения в течение 60 дней после регистрации, или в ходе начатого курса химиотерапии выбыл из-под наблюдения, и все попытки уточнить окончательный исход его курса химиотерапии к окончанию контрольного для мониторинга срока, не увенчались успехом. *Исход выставляется по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – по дате регистрации), этой же датой пациент исключается из регионального сегмента ФРБТ.*

8. **Диагноз снят.** Диагноз ТБ отменен или регистрация случая ошибочна.

Оценка результатов курсов химиотерапии проводится:

- для случаев лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза и изониазид-резистентного туберкулеза – не позднее одного года с момента регистрации случая;
- для случаев туберкулёза с выявленной и предполагаемой лекарственной устойчивостью как минимум к рифампицину** (режимы химиотерапии «МЛУ туберкулеза», «пре-ШЛУ туберкулеза» и «ШЛУ туберкулеза») – не позднее двух лет с момента регистрации случая.

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 высококалорийная 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 курса при отсутствии противопоказаний [142, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В приложении А3 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм» приказа МЗ РФ №932-н от 15.11.2012 (ред. от 19.05.2023) «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...»

Показания и противопоказания к применению санаторного лечения изложены в приказе МЗ РФ № 1029н от 28.09 2020 г. (ред. от 13.10.2022) «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения»³

Продолжительность лечения устанавливает санаторно-курортная комиссия, окончательно — врачебная комиссия санатория, в среднем она составляет от 1 – 2 до 6 месяцев и более. 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.

² Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012(ред. от 19.05.2023); «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», приложение №23 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм»

³ Приказ Минздрава России от 28.09.2020 № 1029н (ред. от 13.10.2022) «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения»

- **Рекомендуется** проведение аэротерапии больным туберкулезом на этапе санаторно-курортного лечения [143, 174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Аэротерапия – лечебное применение воздуха открытых пространств: прогулки, продолжительная аэротерапия, воздушные ванны, аэрофитотерапия – вдыхание свежего воздуха, насыщенного целебными летучими веществами, выделяемыми растениями.*

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(ред. от 28.12.2022)-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...»⁴. 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 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....».

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»⁵.

Различают социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулеза.

К мерам социальной профилактики относят:

- оздоровление условий труда и быта;*
- формирование здорового образа жизни;*
- нормативная регуляция миграции;*
- борьба с алкоголизмом и наркоманией;*
- социальная поддержка малоимущих, бездомных, прибывших из мест лишения свободы³;*
- соблюдение санитарно-гигиенических норм во ФСИН.*

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 туберкулезом органов дыхания, выделяющие МБТ; в том числе, наиболее тяжелые из них — пациенты с МЛУ ТБ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ.

⁵ Постановление Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»

Согласно приложению № 12 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 №109 (ред. от 05.06.2017) «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 туберкулеза⁶.

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-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 (превентивное лечение). Проведение вакцинации и ревакцинации осуществляется согласно Национальному календарю прививок⁷.

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза пациентам при первичном установлении диагноза ВИЧ-инфекции [169]. Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний. [145,147]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Химиопрофилактика (превентивное лечение) 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 пневмоконииозом), лицам из бытового контакта с больным активным туберкулезом с бактериовыделением. Необходимость проведения повторных курсов химиопрофилактики туберкулеза лицам с ВИЧ-инфекцией определяется в индивидуальном порядке решением ВК на основании веских клинических показаний. Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

- **Рекомендуется** пациентов с наличием иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (в том числе ВИЧ-инфекции) тестировать на наличие латентной туберкулезной инфекции [143,145,169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: если в начале диспансерного наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией тестирование не проводилось, его необходимо выполнить при следующем обращении к врачу и в дальнейшем 2 раза в год с решением вопроса о проведении химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза. Лицам, при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (пациентам, начинающим и получающим терапию селективными иммунодепрессантами, генно-инженерными биологическими препаратами, находящимся на диализе, готовящимся к трансплантации органов или переливанию крови, пациентам с пневмоконииозом, с наличием иммунодефицитных состояний), лицам повышенного риска по развитию туберкулеза тестирование необходимо проводить при первичном обращении к специалисту и далее 2 раза в год (Приложение А3).

Рекомендуется проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза, за исключением лиц из контакта с МЛУ ТБ, по одному из режимов [146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: по решению ВК могут быть назначены 2-3 препарата в зависимости от ЛУ контактного лица. 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, проверить 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 –б – 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом № 932н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. (ред. от 19.05.2023)»⁸.

Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается пациенту с туберкулезом органов дыхания согласно приказу Минздрава России №932н от 15.11.2012 г. (ред. от 19.05.2023) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (Подробная информация о списке нормативных документов содержится в приложении А3).

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 (ред. от 05.06.2017) «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 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 [148].

- При каждом обращении пациента с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью **рекомендуется** проводить скрининг клинических проявлений туберкулеза: кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела [148].

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 [148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **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 [148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **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 [149, 175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** 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 [149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Назначение противотуберкулезных препаратов при подозрении на туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией **рекомендуется** в случае тяжелого состояния пациента для снижения риска летального исхода [148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Пациентам с ВИЧ инфекцией при подозрении на туберкулез в отсутствие достоверных маркеров специфического воспаления при тяжелом состоянии целесообразно назначать противотуберкулезную терапию по режимам МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ в связи с более частой встречаемостью у данной категории пациентов ЛУ возбудителя.*

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 противотуберкулезной 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. [151, 152]

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 #преднизолон**, 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, Информация о проведении химиопрофилактики пневмоцистоза и токсоплазмоза пациентам с ВИЧ инфекцией изложено в клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых»].

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 spp.</i>) 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 рядов на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста	Да/Нет
6.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	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**.	
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 органов грудной клетки	Да/Нет
9.	Выполнена внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении	Да/Нет
10.	Выполнена бронхоскопия у пациентов с туберкулезом органов дыхания при отрицательных результатах микробиологического (культурального) и молекулярно-генетического 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 МЛЮ 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

№	Критерии качества	Оценка выполнения
20	Выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки 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. Woods GL et al Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 Mar. Report No.: M24-A2. PMID: 31339680.
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. doi: 10.1016/S0966-842X(01)02277-6
4. Drobniewski F et al Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. JAMA. 2005 Jun 8;293(22):2726-31. doi: 10.1001/jama.293.22.2726. PMID: 15941801.
5. Vyazovaya A. et al Dominance of the Beijing genotype among XDR Mycobacterium tuberculosis strains in Russia/ International Journal of Mycobacteriology, v. 4, (2015), p. 84 – 85.
6. Jankute M, Cox JA, Harrison J, Besra GS. Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. Annu Rev Microbiol. 2015;69:405-23. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104121. PMID: 26488279.
7. Nimmo C, et al Evolution of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the genomic era. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Oct 7;12:954074. doi: 10.3389/fcimb.2022.954074. PMID: 36275027; PMCID: PMC9585206.
8. Barbier M, Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the Mycobacterium tuberculosis Complex. MicrobiolSpectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0008-2016. PMID: 27726798.
9. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic and evolutionary perspectives. FEMS Microbiol Rev. 2017 May 1;41(3):354-373. doi: 10.1093/femsre/fux011. PMID: 28369307.
10. Koch A, Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. Trends Microbiol. 2018 Jun;26(6):555-556. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.012. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580884.
11. Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2016 Apr;91(4):482-95. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.014. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906649.

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. Nardell EA. Transmission and Institutional Infection Control of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug 20;6(2):a018192. doi: 10.1101/cshperspect.a018192. PMID: 26292985; PMCID: PMC4743075.
14. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020: WHO, 2020.
15. Васильева И. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2021–2022 гг. статистические материалы.
16. 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.
17. Благова О. В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению //Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 9. – С. 81-87.
18. 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.
19. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15.
20. 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.
21. Singh P1, Saket VK2, Kachhi R. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2019 Jan1;11:38-60.
22. 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 Jun13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.
23. 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.
24. 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.

25. Beyene F. The value of one versus three sputum smear examinations for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Asella hospital, South-East Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2017 Sep 6;10(1):455. doi: 10.1186/s13104-017-2797-0. PMID: 28877747; PMCID: PMC5588549.
26. 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.
27. Bonnett LJ, Davies GR Quality of outcome reporting in phase II studies in pulmonary tuberculosis. *Trials*. 2015 Nov14;16:518. doi: 10.1186/s13063-015-1050-1.
28. 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 TubercLungDis*. 2012 May;16(5):579-88. doi: 10.5588/ijtld.11.0617
29. Migliori GB et al ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *Eur Respir J*. 2018 May 17;51(5):1702678. doi: 10.1183/13993003.02678-2017. PMID: 29678945.
30. 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
31. Bemer P., Palicova F., Rüsç-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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Siddiqi S. H., Rüsç-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.
36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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..
 45. 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. PMID: 30339803.
 46. 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. *EurRespir J*. 2014 Oct;44(4):973-84. doi: 10.1183/09031936.00079614.
47. 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 AntimicrobChemother*. 2012 Apr;67(4):819-31. doi: 10.1093/jac/dkr566. Epub 2012 Jan 25.
 48. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J AntimicrobChemother*. 2016 Jun;71(6):1520-31. doi: 10.1093/jac/dkw015. Epub 2016 Feb 29
 49. Chang KC, Yew WW, Chan RC. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J AntimicrobChemother*. 2010; 65:1551–61.
 50. 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
 51. 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.
 52. 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. *EurRespir J*. 2013 Jul; 42(1): 156–168.
 53. Van't Hoog A, Viney K, Biermann O, Yang B, Leeftang MM, Langendam MW. Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 23;3(3):CD010890. doi: 10.1002/14651858.CD010890.pub2. PMID: 35320584; PMCID: PMC9109771.

54. 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.
55. 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 RheumatolSuppl*. 2014 May;91:32-40. doi: 10.3899/jrheum.140100.
56. Kienzl-Palma D, Prosch H. Thoracic manifestation of tuberculosis. *Radiologe*, 2016 Oct;56(10):866-873.
57. 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.
58. Bauer CM, Schmähl A, Kreuter M. Imaging and Laboratory Diagnostics for Tuberculosis. *KlinMonblAugenheilkd*. 2016 May;233(5):587-93. doi: 10.1055/s-0042-104062.
59. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745–55.
60. Mondoni M, Reposi 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.
61. Ha Y. W. et al. Rare case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis in conjunction with tuberculosis: A case report // *Medicine*. – 2017. – Т. 96. – №. 42.
62. 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.
63. 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.
64. Полянский В. К. и др. Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении больных туберкулезом легких // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2017. – №. 3. – С. 47-48.
65. Парфенова Т.А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции // *Туберкулёз и болезни лёгких*, 2016, том 94, № 9, с. 49-52.
66. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis.

- PLoS One. 2012;7(3):e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482. Epub 2012 Mar 5. PMID: 22403663; PMCID: PMC3293815.
67. 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
 68. Russkikh A, et al. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study. *MonaldiArchChestDis*. 2021 Jan 14;91(1). doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
 69. Khachadourian V et al. People-centered tuberculosis care versus standard directly observed therapy: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Jun 22;16:281. doi: 10.1186/s13063-015-0802-2. PMID: 26093675; PMCID: PMC4479352..
 70. 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
 71. Jiang B, Ding H, Zhou L, Chen X, Chen S, Bao C. Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TBTM) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jan;19(1):38-42. doi: 10.1111/1756-185X.12772. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26820838.
 72. Lew W. et al. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis // *Annals of internal medicine*. – 2008. – T. 149. – №. 2. – C. 123-134.
 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. Akçakir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis: MSc thesis. Monreal, 2010.
 76. 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.

77. Марьяндышев А.О и др. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):5-10. 123
78. Dalton T et al. 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.
79. 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.
80. Васильева И. А. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – №. 10. – С. 9-15.
81. Lan Z et all. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192585; PMCID: PMC7384398.
82. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *EurRespir J* 2016; 47: 394–402.
83. 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.
84. 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*
85. Барканова О. Н. и др. Современная химиотерапия туберкулеза // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 12-16.
86. Lai JML, Yang SL, Avoi R. Treating More with Less: Effectiveness and Event Outcomes of Antituberculosis Fixed-dose Combination Drug versus Separate-drug Formulation (Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide) for Pulmonary Tuberculosis Patients in Real-world Clinical Practice. *J Glob Infect Dis*. 2019 Jan-Mar;11(1):2-6. doi: 10.4103/jgid.jgid_50_18. PMID: 30814828; PMCID: PMC6380106.
87. Тюлькова Т.Е. и др. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*.

2020;98(8):46-56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56> aratov-i-priverzhennosti-k-nim

88. Васильева И.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Издание второе ООО «НЬЮ ТЕРРА, 2016. – 52с
89. 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
90. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, Engle M, Goldberg SV, Phan HTT, Hakim J, Johnson JL, Lourens M, Martinson NA, Muzanyi G, Narunsky K, Nerette S, Nguyen NV, Pham TH, Pierre S, Purfield AE, Samaneka W, Savic RM, Sanne I, Scott NA, Shenje J, Sizemore E, Vernon A, Waja Z, Weiner M, Swindells S, Chaisson RE; AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1705-1718.
91. 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.
92. Гайда А. И. и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации //Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 100. – №. 12. – С. 44-53.
93. Ahuja S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012.
94. 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).
95. Hwang TJ et al. 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.
96. Васильева И. А. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №. 10. – С. 9-15.
97. Pranger AD, Alffenaar JW, Aarnoutse RE. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach. *Curr Pharm Des.* 2011;17(27

98. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet InfectDis*. 2010 Sep;10(9):621-9. 112
99. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2021. – Т. 99, No 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>
100. Bastos M. L. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first-and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Т. 59. – №. 10. – С. 1364-1374.
101. Марьяндышев А. О. и др. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):67-68
102. Гайда А.И. и др. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области. *Туберкулёз и болезни лёгких*, *Туберкулёз и болезни лёгких*, 2018;96(7):5-10
103. 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.
104. 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 InfectDis*. 2019 Jun 28;19(1):564.
105. 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. -деламанид
106. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
107. Марьяндышев А. О. и др., Регистрация и лечение больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза в гражданском секторе

- Архангельской области //Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – №. 12. – С. 055-058.
108. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database SystRev*. 2019 Mar 20;3:CD01283
109. 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)
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. 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.
112. 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.
113. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 17;21(1):970. doi:
114. Perumal A. G. Do specialist pulmonologists appropriately utilise thoracic surgery for drug-resistant pulmonary tuberculosis? A survey. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2018 Sep 7;24(3):10.7196/SARJ.2018.v24i3.185. doi: 10.7196/SARJ.2018.v24i3.185. PMID: 34541507; PMCID: PMC8424776.
115. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis based on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis Hyunsuk Frank Roh, Jihoon Kim, Seung Hyuk Nam, Jung Mogg Kim/ *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 52, Issue 4, October 2017, Pages 673–678, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx209>
116. Bilateral cavitory multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery, G.Yu. Marfina, K.B. Vladimirov, A.O. Avetisian, A.A. Starshinova, G.G. Kudriashov, E.G. Sokolovich, P.K. Yablonskii /*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 53, Issue 3, March 2018, Pages 618–624, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx350>
117. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):1-17. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018

- 118.Рогожкин П.В., Колсанов А.В., Бородулина Е.А. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких в XXI веке. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;(6):104-108.
- 119.Rogozhkin PV, Kolsanov AV, Borodulina EA. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020;(6):104-108. (In Russ.)
- 120.Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Migliori GB. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):E474-85. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59. PMID: 27499980; PMCID: PMC4958807.WHO Regional Office for Europe The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB, 2014
- 121.Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis D. V. Krasnov, S.V. Skluev, Y.K. Petrova, D.A. Skvortsov, V.A. Krasnov, I.G. Felker, N.V. Grischenko /Thoracic Surgery Clinics; Volume 29, Issue 1,2019,Pages 47-58.
- 122.Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G., Cordos I., Petrov D.,Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. provided by Clarivate, Volume 8, Issue 7, Page E474-E485 DOI 10.21037/jtd.2016.05.59
- 123.Treatment of pulmonary tuberculosis: past and presentD.B. Giller, B.D. Giller, G.V. Giller, G.. Shcherbakova, A.B. Bizhanov, I.I. Enilenis, A.A. Glotov/ European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 53, Issue 5, May 2018, Pages 967–972, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447>
- 124.Manuel Porcel J., Vives M., Esquerda A., Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions // Respir. Med. – 2006. - Vol. 100, №5. – P. 933-937
- 125.Русаков М.А., Паршин В.Д., Елезов А.А. Современные методы эндоскопического лечения рубцовых стенозов трахеи // Проблемы туберкулеза.- 2006.- № 3.- С. 11-17.
- 126.Ловачева О.В., Сивокозов И.В., Эргешов А.Э., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с детсруктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №10. – С.58-61

127. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E., et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement // *Chest*. - 2001. - Vol.119. - №2. - P. 590–602.
128. MacDuff A., Arnold A., Harvey J. et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 // *Thorax*. – 2010. - Vol. 65. - Suppl. 2. – P.ii18-ii31
129. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - №12. - P. 868-874.
130. 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.
131. 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.
132. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / *Проблемы туберкулеза*. – 2009. –№11. –С.3–8.
133. Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантой терапии. *Пульмонология*, 2019; 29(4): 443-447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447>
134. Синицын 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.
135. Синицын, М. В. Глутоксим® в хирургическом лечении больных туберкулезом легких / М. В. Синицын, И. В. Богадельникова // *Проблемы туберкулеза*. — 2007. — № 5. С. — 17–20.
136. 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
137. Сулейманова А. М., Куличенко Т. В. Безопасность применения коротких курсов глюкокортикостероидов: обзор литературы // *Фарматека*. – 2017. – Т. 11. – №. 344. – С. 6-13.

138. Ahmed M., Mackenzie J., Tezera L., Krause R., Truebody B., Garay-Baquero D., Vallejo A., Govender K., Adamson J., Fisher H., Essex J.W., Mansour S., Elkington P., Steyn A.J.C., Leslie A. Mycobacterium tuberculosis senses host Interferon- γ via the membrane protein MmpL10. *Commun Biol.* 2022; 5(1): 1317. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04265-0>
139. Чугаев Ю. П. и др. Туберкулез мозговых оболочек у детей и взрослых // МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС № 2, 2015. – 2019. – С. 13. Правада Н.С., Будрицкий А.М. Комплексная терапия с применением иммуностропных препаратов при туберкулезе и система интерферона-гамма // Вестник ВГМУ. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-s-primeneniem-immunotropnyh-preparatov-pri-tuberkulyoze-i-sistema-interferona-gamma> (дата обращения: 03.08.2023).
140. Баласанянц Г. С., Рузанов Д. Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона- γ при туберкулезе // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – №. 3. – С. 343-351.
141. GeE, et al. 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*
142. Г.С. Баласанянц. Концепция развития физиотрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научнопрактический журнал. – СПб, 2013. - №4. – стр.79-83.
143. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010
144. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO;
145. 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
146. Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш., Сапиева Ж. А., Трусоев А. А., Мусабекоев Г. А., Касымбеков С. Ж., Ракишева А. С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан // Туберкулез и болезни

- лёгких. – 2023. – Т. 101, No 1. – С. 17-26. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>
147. 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
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO, 2018.
153. Yang B, Jhun BW, Moon SM, Lee H, Park HY, Jeon K, Kim DH, Kim SY, Shin SJ, Daley CL, Koh WJ. Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of Mycobacterium abscessus Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017 May 24;61(6):e02052-16. doi: 10.1128/AAC.02052-16. PMID: 28348153; PMCID: PMC5444135.
154. Sweeney S, Berry C, Kazounis E, Motta I, Vassall A, Dodd M, Fielding K, Nyang'wa BT. Cost-effectiveness of short, oral treatment regimens for rifampicin resistant tuberculosis. PLOS Glob Public Health. 2022 Dec 7;2(12):e0001337. doi: 10.1371/journal.pgph.0001337. PMID: 36962909; PMCID: PMC10022130
155. Жемков В.Ф. и др. Использование природного лёгочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза лёгких. Туберкулез и болезни легких, 2013, №2, стр. 18-22.
156. Ловачева О. В. и др. Эффективность нативного препарата сурфактант БЛ при лечении на фоне химиотерапии деструктивного туберкулёза лёгких //Науч. Труды к. – 2010 – Т. 85 – С. 292-295.
157. Ловачева О. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006 – Т. 10 – С. 12-17.

158. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть 1) // *Общая реаниматология*. – 2014 – Т. 10 – №. 4
159. Pranger AD, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JWC. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):161-171. doi: 10.1007/s40265-018-1043-y. PMID: 30617959; PMCID: PMC6373389.
160. 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).
161. 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;175
162. 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.-176
163. 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.-177
164. 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)60204-3-197
165. 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):912–8-196
166. 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 Chemother*. 2015;70:1567- 72. [PMID: 25608587] doi:10.1093/jac/dku562-198
167. 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 costeffectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1883-9. doi: 10.1086/647944. PMID: 19911936.-201

168. Синицын М. В., Аюшеева Л. Б., Колпакова Л. В. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №. 4. – С. 45-49.
169. 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-199
170. 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
171. 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.
172. Prasad K., Singh M. B., Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – №. 4.
173. 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*;
174. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, Lehmann C, Springer SA, Sax PE, Thompson MA, Benson CA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ Jr, Günthard HF, Molina JM, Jacobsen DM, Saag MS.
175. Барканова О. Н., Гагарина, С. Г., Калуженина, А. А., Попкова, Н. Л. (Туберкулез легких и заболевания желудочно-кишечного тракта. *Лекарственный вестник*, 9(2), 33-37, 2015.
176. Кучерявый Ю. А. Поджелудочная железа и туберкулез. Насколько очевидна взаимосвязь?. *Consilium Medicum*, 42, 2011.
177. Ключков А. Е., Губергриц, Н. Б. Клинико-диагностические особенности лекарственного панкреатита, развившегося при лечении туберкулеза легких, 2012.
178. Махов В. М., Соколова, А. А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: клинические аспекты. *доктор.ру*, 45-49, 2010.

179. Гудзь П. А., Казанская, А. А., Кацына, А. Р., & Хруцкий, К. С. Фармакодинамические аспекты применения витаминов как адьювантных средств в лечении туберкулеза. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, (3 (124), 73-77, 2021.
180. Гельберг И. С., & Алексо, Е. Н. Нарушения витаминного баланса организма при туберкулезе и некоторые возможности коррекции. In Актуальные проблемы биохимии (pp. 91-94), 2019.
181. Суханов Д. С., Тимофеев, Е. В., Алексеева, Ю. С., Нагорнова, К. А. Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами. Лечащий Врач, (2), 40-46, 2023.
182. Суханов Д. С., Тимофеев, Е. В., Алексеева, Ю. С., & Азовцев, Д. Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики. Juvenis scientia, 9(1), 24-42, 2023.
183. Рейзис Ара Романовна, Борзакова Светлана Николаевна, Аксенова Валентина Александровна Лекарственно-индуцированные поражения печени - актуальная проблема современной медицины // Доктор.Ру. 2010. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannye-porazheniya-pecheni-aktualnaya-problema-sovremennoy-meditsiny> (дата обращения: 17.12.2023).
184. Баласанянц Г. С., Галкин, В. Б., Асеев, А. В., Карпов, А. В. Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам при туберкулезе. Паллиативная медицина и реабилитация, (1), 50-52, 2018.
185. Щекина М. И., Панчук, М. С. Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью. Медицинский совет, (10), 81-88, 2013.
186. Иванова Д. А., Титюхина, М. В. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания, (1-2), 32-43, 2014.
187. Чужов А. Л., Гаврилов, П. В., Козлов, В. В., Алексеев, Д. Ю. (). Туберкулезный бронхолит у пациента с неблагоприятными побочными реакциями на изониазид и феназид: клиническое наблюдение. Медицинский Альянс, 2016.
188. Самсонов А., Кучерявый, Ю., Андреев, Н. (2011). Хронический запор: проблемы терапии. Врач, (4), 24-29.
189. Мордык А., Иванова, О., Татаринцева, М. Полисорб в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких. Врач, (12), 71-73, 2010.

190. Чубарян, В. Т. Лечение сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом легких. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, (S24), 182-183, 2006.
191. Мышкова Е., Петренко Т., Колпакова, Т. Туберкулез и болезни легких. Туберкулез и болезни легких Учредители: Нью Терра, 100(5), 35-42, 2022.
192. Маркелова Е. Ю., Алексеева, Е. С., Аблямитов, Э. М. Химиотерапия туберкулеза в 21 веке, наука и образование: отечественный и зарубежный опыт (pp. 225-230), 2021.
193. Барканова О. Н., Гагарина, С. Г., Калуженина, А. А., Попкова, Н. Л. Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза. Лекарственный вестник, 15(1), 17-23, 2021.
194. Комиссарова О. Г., Черных, Н. А., Коссий, Ю. Е., Абдуллаев, Р. Ю., Набокова, Т. С., Васильева, И. А. Случай эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* в сочетании с хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. Туберкулез и болезни легких, (2), 53-58, 2014.
195. Кариев Т. М., Абулкасимов, С. П., Иргашов, А. А. Пульмонэктомия при легочном кровотечении у больных туберкулезом. Вестник экстренной медицины, (4), 27-29, 2010.
196. Комиссарова О., Абдуллаев, Р., Ерохин, В., Карпина, Н., Файзуллин, Д. Применения гепарина и плазмафереза при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких. Врач, (3), 35-38, 2011.
197. Корецкая Н. М. Клиника, диагностика и лечение остро прогрессирующего туберкулеза. Медицина в Кузбассе, (4), 6-12, 2010.
198. Гельберг И. С., Вольф, С. Б., Алексо, Е. Н., Авласенко, В. С., Шевчук, Д. В., Вроткова, Е. Н., ... & Наумов, А. В. Нарушения резистентности, метаболизма при туберкулезе и методы патогенетического воздействия в его комплексном лечении. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, (1 (25)), 123-128, 2009
199. Хохлова Я. Н., Персидская, Е. А. Потенциальная роль витаминов А, В и С в лечении и профилактике туберкулеза: литературный обзор. ББК 1 Н 34, 1262.
200. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова, О. Г., Терентьева, О. Р. Особенности обмена железа при туберкулезе. Туберкулез и болезни легких, 99(3), 58-66, 2021.
201. Мавлянов И. Р., Жарылкасынова, Г. Ж., Ходжиева, Г. С., Юлдашова, Р. У. (2018). Анализ современных представлений о формировании критических периодов при

- возникновении железодефицитных анемий, фармакологические и клинико-экономические аспекты применения ферропрепаратов (обзор). Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области, 1(3 (22)), 18-28.
202. Давыдова В. М. Интерстициальные болезни легких у детей. Практическая медицина, (45), 22-28. 2010
203. Парфенов А. И. Диагностика и лечение отечно-асцитического синдрома при патологии кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, (5), 110-116. 2009
204. Котова Т. Г. Предоперационная подготовка у пациентов с двусторонним туберкулезом легких. Современные проблемы науки и образования, (1), 11-11. 2019
205. Скворцов В. В. Тумаренко, А. В. Современные проблемы диагностики и лечения хронического лёгочного сердца. Поликлиника, (2), 59-62. 2010
206. Дворецкий Л. И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология, (1), 105-118. 2001
207. Федосына Е. А., Буеверов, А. О., Богомолов, П. О., Староверова, Н. П. Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени. Терапевтический архив, 91(8), 148-154. 2019
208. Ханнанов Т. Ш., Анисимов, А. Н., Залялютдинова, Л. Н., Зверева, Е. Ю., Насыбуллина, Н. М., Гараев, Р. С., Сабирова, А. Я. Композиция для наружного применения, обладающая противовоспалительной, анальгетической, антиревматоидной и антибактериальной активностью и способ ее получения, 2014.
209. Комиссарова О. Г., Абдуллаев, Р. Ю., & Алешина, С. В. Гиперурикемия и туберкулез. Vrach (Doctor), 31(11), 2020.
210. Юсупов Д. А. Особенности анестезии при оперативном лечении больных туберкулезом легких. Здравоохранение Кыргызстана, (S), 104-106.
211. Юрьева И. В., Воронов, И. А., & Чернова, М. В. Опыт применения продленной грудной эпидуральной анальгезии при коллапсохирургических вмешательствах на грудной клетке при туберкулезе легких. Регионарная анестезия и лечение острой боли, 2(4), 40-42, 2008
212. Степаненко В. А., Подвербецкая, Е. В., Гуска, И. И. Актуальность использования средств патогенетической терапии у больных с резистентным туберкулезом легких и при плохой переносимости антимикобактериальных препаратов. in актуальные проблемы туберкулёза. Материалы VII межрегиональной научно практической учебнометодической конференции с международным участием, посвященной

- Всемирному дню борьбы с туберкулезом, с проведением открытого конкурса студенческих работ по пропаганде здорового образа жизни, борьбе с туберкулезом, табакокурением и другими вредными привычками 16 марта 2018 года (pp. 113-116), 2018.
213. Полимерам С. Пролонгирование действия лекарственных препаратов путем использования их в смеси с полимерами или присоединения к полимерам.
214. Баласанянц Г. С., Галкин, В. Б., Асеев, А. В., Карпов, А. В. Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам при туберкулезе. Паллиативная медицина и реабилитация, (1), 50-52, 2018.
215. Зубова Е. Ю. Туберкулез легких в психиатрических стационарах. Вестник российских университетов. Математика, 17(1), 256-262, 2012.
216. Омирзак И. Ж., Сатыбекова, Ж. А. Применение Кортексина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Вестник хирургии Казахстана, (1 (29)), 130-131. 2012
217. Викторова И. А., Багишева, Н. В., Моисеева, М. В., Мордык, А. В., Ароян, А. Р., Филипенко, Г. В., Стативка Е. А. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ, 29(1), 10-16, 2021.
218. Скороход К. В., Ли, В. Ф., Волчков, В. А., Ковалев, С. В. Сравнительная оценка влияния севофлурана, изофлурана и пропофола на функцию печени больных с лекарственным гепатитом при хирургическом лечении туберкулеза легких. Медицинский Альянс, 2019.
219. Ефимова О. В., Ушаков, В. Ф., Конрат, О. Н. Возможности хирургического лечения больных с сочетанием малых форм туберкулеза и ХОБЛ при усовершенствовании технологии управления программой реабилитации и лечения ХОБЛ в Югре. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, (49), 41-45, 2013.
220. Аскарлова Р. Своевременная диагностика кашля при бронхолегочных заболеваниях и туберкулезе легких. Современные проблемы охраны окружающей среды и общественного здоровья, 1(1), 207-213, 2023.
221. Абулкасимов С. П., Парпиева, Н. Н., Пулатов, Ж. А., Холбоев, Э. Н. Эффективность новых режимов лечения туберкулеза широкой лекарственной устойчивостью. Вестник, 61, 2021.
222. Киршанкова, М. А. Вопрос о динамике цитокинового профиля у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при специфической противотуберкулезной фармакотерапии. Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития, 84(2), 556, 2016

223. Баласанянц, Г. С., Суханов, Д. С., Айзиков, Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Тактик-Студио, СПб, 8-14, 2011
224. Равильоне, М. К., Коробицын, А. А. Ликвидация туберкулеза-новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких, 2016, 94(11), 7-15
225. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
226. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Apr;22(2):167-73. doi: 10.1097/qco.0b013e3283229fab. PMID: 19283912.
227. Maitre T, Aubry A, Jarlier V, Robert J, Veziris N; CNR-MyRMA. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Med Mal Infect.* 2017 Feb;47(1):3-10. doi: 10.1016/j.medmal.2016.07.006. PMID: 27637852.
228. Dewan R. K., Pezzella A. T. Surgical aspects of pulmonary tuberculosis: an update // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* – 2016. – Т. 24. – №. 8. – С. 835-846.
229. Bagheri R. et al. Outcomes following surgery for complicated tuberculosis: analysis of 108 patients // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* – 2012. – С. 154-158. MLA
230. Bhuniya S. et al. Role of therapeutic thoracentesis in tuberculous pleural effusion // *Annals of thoracic medicine.* – 2012. – Т. 7. – №. 4. – С. 215. MLA
231. Kasozi S., Clark J., Doi S. A. R. Intermittent versus daily pulmonary tuberculosis treatment regimens: a meta-analysis // *Clinical medicine & research.* – 2015. – Т. 13. – №. 3-4. – С. 117-138.
232. Можокина Г. Н. и др. Влияние глутоксима на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1. – №. 4. – С. 47-51.
233. Jaganath D., Lamichhane G., Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2016. – Т. 20. – №. 11. – С. 1436-1447.

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. Абрамченко Анна Валентиновна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
3. Андронов Сергей Александрович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
4. Баласанянц Гоар Сисаковна - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
5. Батыров Фарит Ахатович - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
6. Богородская Елена Михайловна – д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», член Российского общества фтизиатров, член Европейского респираторного общества.
7. Борисов Сергей Евгеньевич - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

8. Бурмистрова Ирина Александровна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
9. Валиев Равиль Шамилович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
10. Ваниев Эдуард Владимирович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
11. Вахрушева Диана Владимировна - к.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
12. Веселова Елена Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
13. Викторова Ирина Борисовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
14. Гайда Анастасия Игоревна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
15. Гвозденко Татьяна Александровна – профессор РАН, д.м.н., конфликта интересов нет;
16. Гильмутдинова Лира Талгатовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;

17. Голубова Татьяна Федоровна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;
18. Елькин Алексей Владимирович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
19. Ефименко Наталья Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация»;
20. Зайцев Алексей Александрович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;
21. Зимина Вера Николаевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
22. Зубань Олег Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
23. Иванова Диана Александровна – д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
24. Казмирова Наталья Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
25. Каминский Григорий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
26. Кончугова Татьяна Венедиктовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет.

27. 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;
28. Лобанов Андрей Александрович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества, Российской ассоциации мануальной медицины;
29. Ловачева Ольга Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
30. Мазус Алексей Израйлевич – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Национальная вирусологическая ассоциация»;
31. 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»;
32. Мордык Анна Владимировна - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
33. Морозова Татьяна Ивановна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
34. Мотус Игорь Яковлевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
35. Никитин Михаил Владимирович - д.м.н., д.э.н., конфликта интересов нет;

36. Панова Анна Евгеньевна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
37. Пантелеев Александр Михайлович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
38. Паролина Любовь Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
39. Перегудова Алла Борисовна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
40. Перецманас Евгений Оркович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
41. Попов Андрей Иванович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
42. Разумов Александр Николаевич – академик РАН, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Национальной Курортной Ассоциации.
43. Рачин Андрей Петрович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Национальной Ассоциации экспертов по коморбидной неврологии;
44. Романова Мария Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

45. Самойлова Анастасия Геннадьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
46. Синицын Михаил Валерьевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
47. Скорняков Сергей Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
48. Смердин Сергей Викторович – профессор, д.м.н, конфликта интересов нет.
49. Тер-Акопов Гукас Николаевич - к.э.н., конфликта интересов нет;
50. Тинькова Валентина Вячеславовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
51. Тюлькова Татьяна Евгеньевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
52. Фесюн Анатолий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет;
53. Черноусова Лариса Николаевна - профессор, д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
54. Яблонский Петр Казимирович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

55. 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(ред. от 05.06.2017) «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(ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №11);
4. Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003(ред. от 05.06.2017) «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(ред. от 19.05.2023));
6. Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012(ред. от 19.05.2023));
7. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации (Федеральный закон N181-ФЗ от 24.11.1995 (ред. от 28.12.2022));
8. Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н (ред. от 09.12.2019));
9. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза (Приказ Минздрава России от 21.03.2017 №124н (ред. от 19.11.2020));

10. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н (ред. от 03.02.2021));

11. Постановление Главного санитарного врача от 28.01.2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.36«6-«1 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»;

12. Федеральный закон 77-ФЗ от 18.06.2001г. (ред. от 05.12.2022) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. 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"

14. Приказ Минздрава России от 28.09.2020 № 1029н (ред. от 13.10.2022) «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения»

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, 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 А3.1.

Приложение А3.1

Критические концентрации (КК) и клинические пограничные значения (КП) для лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ТБ, мг/л [152]

Препараты для лечения ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя	Препарат	ЛЙ*	7Н10	MGIT
	Изониазид**	0,2	0,2	0,1
	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 2-3 раз в неделю. Бактерицидное действие пипразинамида** несколько ниже, однако, важным преимуществом этого препарата является сохранение активности в кислой среде казеоза. Рифампицин** и пипразинамид** обладают выраженным гепатотоксическим действием. Этамбутол** подавляет размножение МБТ и некоторых нетуберкулезных микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Комбинация изониазида**, рифампицина**, пипразинамида** 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**.

Пипразинамид** 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 [101].

#Клофазимин назначается по решению ВК. #Клофазимин первоначально описан в середине 1950-х годов, как ведущее соединение в новом классе антибиотиков, риминофеназинов, которые показали противотуберкулезную активность, сравнимую с активностью изониазида**. К началу 1960-х эффективность #клофазимина против *M. leprae* продемонстрирована на людях. Препарат стал краеугольным камнем лечения лепры и до сих пор рекомендуется ВОЗ в качестве стандартной комплексной лекарственной терапии. Механизм антимикобактериальной активности #клофазимина можно постулировать через его мембранно-направленную активность. Внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл ведет к образованию активных форм кислорода, супероксида перекиси водорода. Взаимодействие #клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, следовательно, к нарушению захвата K⁺. Оба механизма приводят к вмешательству в клеточный энергетический метаболизм, нарушая выработку АТФ. Противовоспалительная активность #клофазимина проявляется, в первую очередь, за счет ингибирования активации и пролиферации Т-лимфоцитов [99,153, 154].

Антибактериальные препараты системного действия класса карбапенемов (#имипенем + циластатин**, #меропенем**) могут быть назначены пациентам с МЛУТБ 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 complex*, препараты #имипенем + циластатин** и #меропенем** назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии #амоксциллин+[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.

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 А3.2.

Приложение А3.2

Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид**	При устойчивости к изониазиду** с мутацией в гене <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиоамидам
Рифабутин**, рифапентин	Рифампицин** и рифабутин**/рифапентин имеют высокую перекрестную резистентность
Этионамид** Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность Возможна перекрестная резистентность с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом**.

Аминогликозиды и полипептид	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в <i>rrs</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 генераций (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**, #клофазимина, линезолида** – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пипразинамида** 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 #имипенем+[циластатин]**, #меропенем**, протионамида**, этионамида**, циклосерина**, теризидона**, аминосалициловой кислоты** зависит от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы (приложение А3.3) [99, 106, 153, 160]. Суточные дозы лекарственных препаратов определены инструкциями к ним.

Приложение А3.3

Суточные дозы лекарственных препаратов, применяемых вне показаний, для взрослых

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)	
	Сут	макс, мг
#Левифлоксацин**	750 - 1000 мг	750-1000 [106, 160, 226]
#Моксифлоксацин**	400 - 800 мг	800 [106, 226]
#Имипенем+циластатин**	2000 +2000 мг	2000 + 2000 [106, 226]
#Амоксициллин+[клавулановая кислота]**	250 мг клавулановой кислоты (1000 + 250 мг)	375 мг клавулановой кислоты (1500 + 375 мг) [233]
#Меропенем**	3000 - 4000 мг	4000 [106, 226]
#Амикацин**	15 - 20 мг/кг	1000 [106, 226]
#Клофазимин	100 мг	100 [99, 154]
#Рифапентин ¹	1200 мг	1200 [90]

¹ - #рифапентин в дозе 1200 мг/сут назначается только для режима изониазид**, #рифапентин, пипразинамид** и #моксифлоксацин** в интенсивной фазе, в фазе продолжения - изониазид**, #рифапентин и #моксифлоксацин**.

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 клинически установленной МЛУ МБТ.

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

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.

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя (приложение А3.4).

Приложение А3.4

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 <u>и</u> Mfx <u>и</u> Sfx
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H <u>и</u> Lfx или Mfx или Sfx	Lzd <u>и</u> Bq
ШЛУ-туберкулеза	R или R в сочетании с H <u>и</u> Lfx или Mfx или Sfx <u>и</u> Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных Т-Ч

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

Особенности проведения химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При постановке на диспансерный учет в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИД проводится обязательный активный опрос больного ВИЧ-инфекцией о наличии у него клинических симптомов, вероятных для туберкулеза: лихорадки, кашля, снижения массы тела, ночной потливости. Скрининг клинических симптомов должен проводить любой специалист при каждом обращении пациента за медицинской помощью. При выявлении, по крайней мере, одного из вышеперечисленных клинических симптомов проводится комплексное обследование, направленное на диагностику активного

туберкулеза или альтернативного заболевания. При отсутствии указанных клинических симптомов проводится цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование органов грудной клетки (если оно не было проведено ранее) и, при возможности, иммунологическое тестирование на туберкулез (проведение пробы Манту с 2 ТЕ / пробы с АТФ/ IGRA-теста).

При выявлении на рентгенограмме изменений в легких, подозрительных на туберкулез, проводится комплексное обследование, направленное на подтверждение активного туберкулеза или альтернативного заболевания.

При отсутствии признаков активного туберкулеза врач-инфекционист или врач-фтизиатр определяет показания для проведения превентивного лечения туберкулеза (ПЛТ), назначает и контролирует его проведение.

При проведении химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 мес. после ее начала и далее 1 раз в 3 мес. при монотерапии изониазидом** и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первый биохимический анализ крови следует провести через 2 недели после начала химиопрофилактики (превентивного лечения) и в дальнейшем проводить его ежемесячно.

Очередность начала АРТ и превентивного лечения туберкулеза не принципиальна, чаще противотуберкулезные препараты назначаются после начала АРТ (через 3-7 дней), так как назначение антиретровирусного лечения является безотлагательным для пациента с ВИЧ-инфекцией, а химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза назначается после комплекса обследования. Повторные курсы химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза рутинно не проводятся.

Приложение А3.5

Режимы химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза

Режим	Дозировка
Монотерапия изониазидом** 6 или 9 месяцев ежедневно (6Н, 9Н) [161, 164, 166]	5-10 мг/кг в день
#Рифампицин** + изониазид** 3 месяца ежедневно (ЗНР) [103, 161, 167, 169]	Изониазид**: 5-10 мг/кг в день #Рифампицин**: 10 мг/кг в день (10–20 мг)
Изониазид **+ #этамбутол** 3 месяца ежедневно (ЗНР) [169]	Изониазид**: 10 мг/кг в день #Этамбутол **: 20 мг/кг
#Рифапентин + изониазид** 3 месяца 1 раз в неделю (12 доз), ЗНР [162, 164, 169, 170, 171]	Независимо от веса Изониазид** 900 мг 1 раз в неделю

	#Рифапентин 900 мг 1 раз в неделю
#Рифапентин + изониазид** 1 месяц ежедневно (28 доз), 1НР [103,163]	Независимо от веса Изониазид **300 мг/сутки #Рифапентин 600 мг/сутки
Изониазид**+ #пиразинамид**3 месяца ежедневно (3НЗ) [168, 169]	Изониазид**: 10 мг/кг в день #Пиразинамид** 25 мг/кг в день

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, нейropsychические расстройства и нефротоксические реакции (приложение А3.6).

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 [220].

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** [221]
- 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 МЛУТБ, 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 пипразинамида**;

- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови при назначении тироуреидоиминометилпиридиния 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** [145];
- 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 А3.6

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, К ⁺ , Mg ⁺⁺ , Са ⁺⁺ 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 противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и

				веса
Капреомицин** (Сm)	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 противопоказаний)
	Нефротоксичность	Оценка жалоб на олигурию, жажду, 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 противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Левофлоксацин** (Lfx), #моксифлоксацин* (Mfx), Спарфлоксацин** (Sfx)	Удлинение интервала QTc. Нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить каждые 5 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. (Еженедельно при удлинении QTc > 450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии левофлоксацином**/ (Lfx)/ #моксифлоксацином** (Mfx)/ спарфлоксацином** (Sfx)). Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении).	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в	Не требуются	Избегать совместного приема с

		области сухожилий		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 <i>C.difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
	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
Пипразина мид** (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	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при

			появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	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 продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов.	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени Гепатопротекторы 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 имипенемом/цикластатином
	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	Оценка 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	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Протиона мид** (Pto), Этионами д** (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте), по показаниям – ЭГДС	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием 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 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	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Бедаквил ин** (Bq)	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	Оценка симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить каждые 5 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Еженедельно при удлинении QTc>450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии бедаквилином**) 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, 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 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 электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза
	Оптическая нейропатия	Оценка 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, непроизвольных 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	Оценка 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**	Нарушение ритма сердца,	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли	ЭКГ (интервал QTc) еженедельно в первый	Избегать совместного

	удлинение интервала QT	и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить каждые 5 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. (Еженедельно при удлинении QTc>450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии левофлоксацином**/ (Lfx)/ #моксифлоксацином** (Mfx)/ спарфлоксацином** (Sfx)). Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении).Э	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
#Клофази мин (Cfz)	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) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить каждые 5 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. (Еженедельно при удлинении QTc>450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ

			левофлоксацином**/ (Lfx)/ #моксифлоксацином** (Mfx)/ спарфлоксацином** (Sfx)). Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении)	
	Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции	Оценка жалоб	Не требуется	Избегать воздействия прямых солнечных лучей
	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 лечения, со второго по четвертый месяц - ежемесячно, далее – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени. Гепатопротектор ы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
Тиоурейд оимноме тилпирид иния перхлорат ** (Трр)	Головокружени е, сонливость	Оценка жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 2 месяца	
	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 на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости
	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°C)	Оценка 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** (Amx)	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** (Mr)	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, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики

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 А3.7):

- 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 А3.7

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**, изониазид**, левофлоксацин** #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , линезолид**, #Имипенем+Цил	1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать 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

	<i>астатин**</i>	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 тиауреидоиминометилпиридиния 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	Тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1.НПВП (при применении тиауреидоиминометилпиридиния 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;
Вестибуло токсичность	Стрептомицин**, канамицин**,	1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах»)

Б	#амикацин**, капреомицин**, циклосерин**, левофлоксацин** , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , изониазид**, этионамид**, линезолид**, деламанид**	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	Циклосерин**, 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 циклосерина** в сниженной дозе; 5. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	Циклосерин**, 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**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1. При повышении ТТГ назначить консультацию врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.
Тошнота и рвота	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**, бедаквилин**, #амоксциллин +	1. Определить уровень ферментов печени (АЛТ, АСТ) и креатинина крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и 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

	<p>клавулановая кислота**, тиоуреидоимино метилпиридиния перхлорат**, деламамид**</p>	<p>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** , #моксифлоксацин**, 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>Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, Левофлоксацин* *, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин** , #амоксциллин+ 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» (лихорадки, 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**, аминосалициловая кислота** тиоуреидоимино метилпиридиния перхлорат**</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 химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения; 2. Исключить другие вероятные причины гепатита; 3. Базисная терапия (дезинтоксикационная,</p>

		<p>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>
Нефротоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	<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>
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, деламамид**	<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 необходимости;</p> <p>4. Назначить диету, обогащенную калием;</p> <p>5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный</p>

		<p>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 (К, Са, 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>
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцит	Линезолид**, Рифабутин**, изониазид**	<p>1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении;</p> <p>2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50x10⁹/л</p>

опения и др.)		<p>(при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы более $1,0 \times 10^9/\text{л}$) при условии еженедельного контроля общего анализа крови;</p> <p>3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$;</p> <p>4. Коррекция цитопении;</p> <p>5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего анализа крови;</p> <p>6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов</p>
Аллергическая реакция	Любой	<p>1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена вызвавшего их препарата;</p> <p>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 $\geq 20\%$, лихорадка 380С и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенситизации;</p> <p>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);</p> <p>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, воздействующих на состояние различных систем организма больного туберкулезом. В зависимости от того, на каком этапе лечения назначается патогенетическая

терапия, она может воздействовать на коррекцию нарушений, обусловленных специфическим процессом, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса. При назначении патогенетического лечения следует помнить, что она: • назначается только вместе с химиотерапией, • индивидуальна, поэтому необходимо учесть особенности макроорганизма, что требует иногда проведения дополнительных лабораторных.

Приложение А3.8

Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза

МНН	Разовая, суточная доза	Курсовой прием	Показания
Интерферон гамма человеческий рекомбинантный**	П/к, в/м: 500 тыс. МЕ-1р/се/дн или через день.	Курс лечения – 1-3 месяца. Возможно повторить через 1-2 месяца.	В интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений, заживление деструкций при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением аутоиммунных заболеваний.
Преднизолон**	Внутри: начальная доза 20–30 мг/сут. В течение 5-7 дней. Лечение прекращают медленно, постепенно снижая дозу по 5 мг в течение 7-10 дней.	Курс лечения зависит от исходной дозы и длительности применения каждой дозы.	Независимо от клинической формы заболевания и сопутствующей патологии в интенсивную фазу после двух недель приема противотуберкулезных препаратов соответствующего режима при: <ul style="list-style-type: none"> - тяжелом течении туберкулезного процесса; - выраженном интоксикационном синдроме; - преобладании экссудативного воспаления; - наличии плеврита, перикардита, асцита и их сочетании (полисерозита); - туберкулезе ЦНС, милиарном туберкулезе, - сочетании указанных состояний.
Таурактант**	Ингаляции: 25мг-1 р/с, первые 2 недель по 5	Курс-8 недель (28 ингаляций)	Распространенный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких независимо от

	р/нед, затем 6 недель-3 р/нед.		лекарственной чувствительности МБТ, с формированием крупных (более 4 см) и/или множественных (более 2-х) деструкций, казеозной пневмонии.
Глутамил-Цистеинил Глицин динатрия**	В/м: 60 мг -1 раз/с - 10 дней е/дн, затем 60 мг-1 р/с через день -20 дней.	Курс 20 инъекций, возможен повторный курс ч/з 1-6 мес.	В интенсивную фазу как адьювант при изониазид-устойчивом и МЛУ-туберкулезе, при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты.

Хирургическое лечение

В планировании лечения впервые выявленного больного туберкулезом органов дыхания должен принимать участие торакальный хирург вне зависимости от наличия у пациента МБТ в мокроте и результатов теста лекарственной чувствительности МБТ.

Консультации торакального хирурга также необходимо проводить после проведения контроля эффективности этиотропной химиотерапии при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики, в случае сохранения бактериовыделения, деструкции в легочной ткани, выявлении жидкости в плевральной полости или перикарде.

Перед завершением курса этиотропной химиотерапии все пациенты с большими туберкулезными изменениями (фокусы более 1 см, полости деструкции легочной ткани, каверны, ателектазы части или всего легкого, участки цирроза) должны консультироваться торакальным хирургом

Наиболее благоприятный период для выполнения операции по поводу туберкулеза органов дыхания наступает после курса этиотропной химиотерапии длительностью не менее 2-4 мес, при прекращении бактериовыделения и достижении стабилизации специфического процесса.

Основным видом операций по поводу туберкулеза являются резекции легких различного объема, что определяется протяженностью основного поражения и обсеменения легочной ткани. 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 эффективностью 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
- 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, артрорез 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-биологическому 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 учёта АРТ, CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Лечение туберкулеза в особых ситуациях

Диагностика туберкулеза в период беременности проводится в соответствии с общими принципами диагностики этого заболевания.

Лабораторная этиологическая диагностика туберкулеза при беременности выполняется в соответствии со стандартным алгоритмом, а лучевое исследование при наличии веских аргументов в пользу туберкулеза проводится на любом сроке беременности с обязательным экранированием области таза. Иммунологические методы не имеют самостоятельного значения для диагностики туберкулеза в период беременности, в том числе у женщин, инфицированных ВИЧ, поскольку не обладают достаточной информативностью. Вместе с тем они могут быть использованы в клинической практике вследствие определенных ограничений по применению некоторых инструментальных диагностических методов в период беременности.

Беременные с установленным диагнозом туберкулеза должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением участкового акушера – гинеколога, а для женщин с положительным ВИЧ-статусом необходимо наблюдение врача-инфекциониста. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового фтизиатра. Тактика ведения беременности обсуждается акушером–гинекологом совместно с фтизиатром и (при необходимости) инфекционистом.

Лечение туберкулеза в период беременности и послеродовом периоде основывается на общих принципах и проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Беременность не является противопоказанием для лечения активного

туберкулеза любой локализации, более того, отсутствие адекватной противотуберкулезной терапии способно ухудшить прогноз для матери и ребенка.

Поскольку назначение противотуберкулезных препаратов в I триместре беременности является неблагоприятным для плода, при ограниченных формах туберкулеза без распада и бактериовыделения начало противотуберкулезной терапии целесообразно отложить до его окончания I триместра. При распространенных, остро прогрессирующих, деструктивных и/или осложненных формах туберкулеза, а также в случаях сочетания туберкулеза с тяжелой соматической патологией лечение следует начинать сразу после установления диагноза вне зависимости от срока беременности. При развитии туберкулеза у беременной, инфицированной ВИЧ, противотуберкулезную терапию следует начинать как можно раньше из-за высокого риска прогрессирования туберкулеза в отсутствие лечения.

Решение о лечении туберкулеза у беременной принимается врачебной комиссией на основании оценки тяжести туберкулезного процесса и предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Для лечения туберкулеза при беременности назначаются пероральные препараты, разрешенные к применению в этот период [146].

Безопасность противотуберкулезных препаратов во время беременности.

Препарат	Степень безопасности	Примечание
H	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
R	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Rb	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Rpt	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Z	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
E	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Sm	небезопасен	препарат небезопасен, существует риск, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации

Lfx и Mfx	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Bq	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Lzd	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Cs и Trd	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Cfz	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Dlm	небезопасен	противопоказан при беременности, грудном вскармливании (тератогенность, высокие концентрации в грудном молоке)
Imp	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Mr	предположительно безопасен	испытания на животных не показали неблагоприятных воздействий, клинических исследований с участием людей не проводилось
Am и Km	небезопасны	препарат небезопасен, существует риск, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации
Cm	не определена	препарат может быть использован в период беременности, если польза от его применения превышает возможный риск
Eto и Pto	не определена	препарат может быть использован в период беременности, если польза от его применения превышает возможный риск
PAS	не определена	испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, клинических исследований с участием людей не проводилось, однако польза применения препарата выше возможного риска во время беременности
Trp	небезопасен	противопоказан при беременности, грудном вскармливании
Амоксициллин +[Клавулановая кислота]**	предположительно безопасен	испытания на животных не показали неблагоприятных воздействий, клинических исследований с участием людей не проводилось

. В схемах лечения туберкулеза в период беременности не должны применяться следующие препараты: деламанид**, аминогликозиды, протионамид** (этионамид**) [149] и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

При необходимости оптимизации режима лечения туберкулеза в соответствии со сведениями о лекарственной чувствительности возбудителя, препараты, которые были противопоказаны во время беременности (включая аминогликозиды), будут назначены после родоразрешения.

План ведения родов составляется совместно врачом-фтизиатром и акушером-гинекологом, а у ВИЧ-инфицированных женщин – с врачом-инфекционистом.

Родильница, больная активным туберкулезом, должна быть переведена в туберкулезный стационар для лечения и наблюдения в послеродовом периоде. В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо выполнить рентгенологическое исследование органов грудной клетки для определения дальнейшей лечебной тактики.

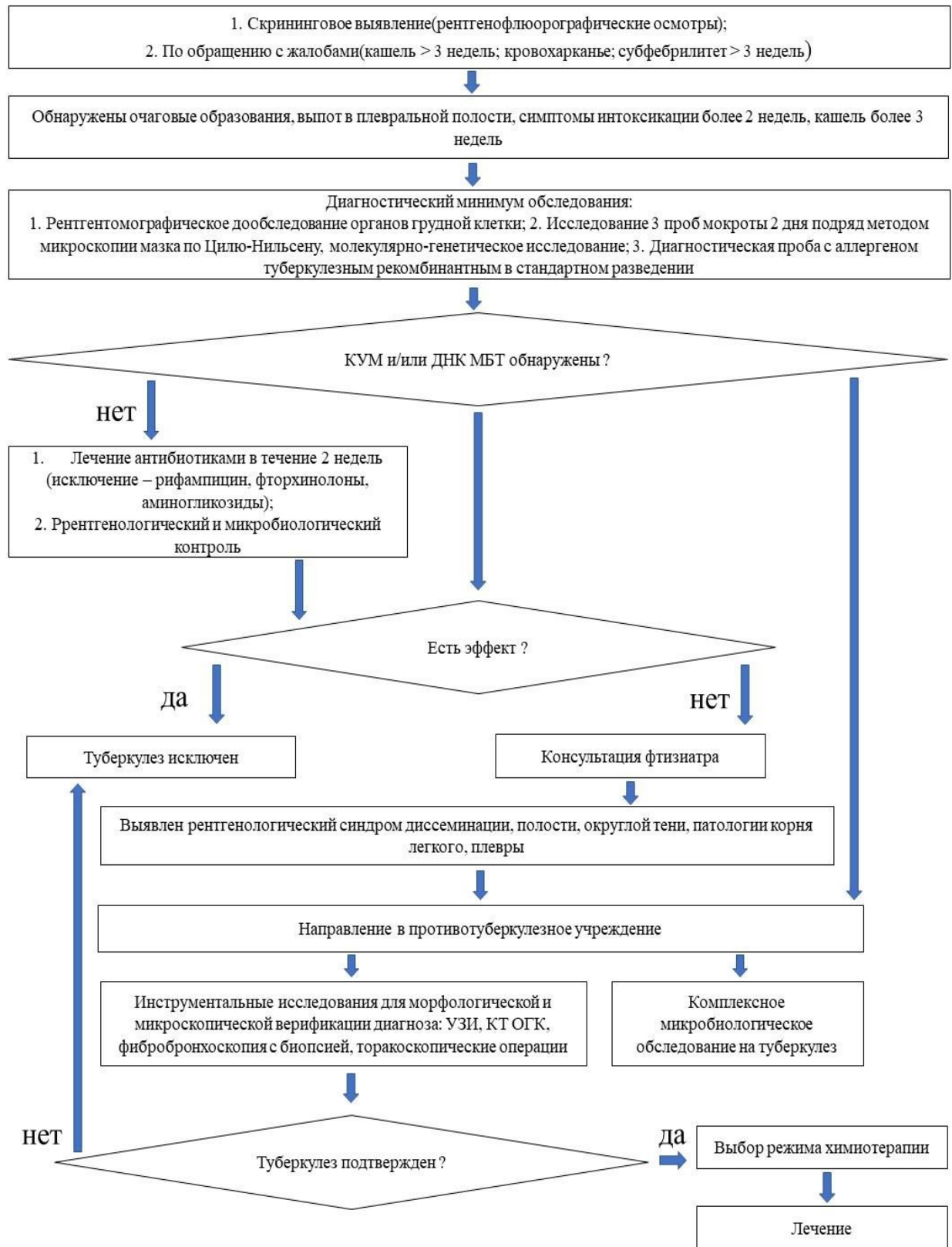
Шкала установления диагноза «Туберкулез»

Степень	Диагноз	Описание								
		Жалобы	Анамнез	Объективные обследования	Иммунодиагностика	Рентгенологические признаки	Микробиологические и молекулярно-генетические исследования			Гистологическое исследование
							микроскопическое	культуральное	молекулярно-генетические	
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 клинико-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза;
- 3 - Диагноз считается верифицированным - 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 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 положительная, 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 неусттомительной;
- не на вредном производстве;
- без больших физических нагрузок;
- в сухом, теплом, хорошо проветриваемом помещении;
- без нарушения сна;
- с возможностью приема пищи.

Важен отказ 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.