

Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

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

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2.1 Этиология	9
1.2.2 Патогенез	11
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	16
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	18
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	27
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	28
2.1 Жалобы и анамнез	30
2.2 Физикальное обследование	30
2.3 Лабораторные диагностические исследования	30
2.3.1. Методы выявления МБТК	31
2.3.2. Методы определения лекарственной чувствительности МБТК	33
2.4 Инструментальные диагностические исследования	36
2.5 Другие диагностические исследования	40
2.5 Иммунодиагностика	40

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	42
3.1 Химиотерапия	42
3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза	48
3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза	53
3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза	54
3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза	57
3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза	59
3.2 Хирургическое лечение	61
3.3 Иное лечение	67
3.3 Подраздел 1 Коллапсотерапия	67
3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия	71
3.4 Мониторинг курсов лечения больных туберкулезом	75
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	81
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	86
6. Организация оказания медицинской помощи	90
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	95
Критерии оценки качества медицинской помощи	98
Список литературы	105
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	143
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	153

Приложение А3. Справочные материалы	155
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	216
Приложение В. Информация для пациента	217
Приложение Г1.	223

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

ИР – изониазид-резистентность

КББ – клапанная бронхоблокация

КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБМ – молекулярно-биологические методы

МБТ – микобактерии туберкулеза

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

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

РР ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с устойчивостью к рифампицину

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТБ – туберкулез

ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

ТТГ – тиреотропный гормон

ТУР – трансуретральная резекция простаты

УГТ – урогенитальный туберкулез

ФРБТ – Федеральный регистр лиц, больных туберкулёзом

ЦНС – центральная нервная система

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

ЭК – эндобронхиальный клапан

Термины и определения

M. tuberculosis complex (МБТК) – это группа микроорганизмов рода *Mycobacterium*, 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 способность культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью предполагать клиническую эффективность применения этого препарата в стандартной дозировке;

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 культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью предполагать отсутствие клинического эффекта при применении этого препарата в стандартной дозировке;

Устойчивость к изониазиду** (изониазид-резистентность, ИР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим 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-биологическим 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-биологическим 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-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду** в сочетании с устойчивостью к левофлоксацину и/или моксифлоксацину;

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

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

Широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – это широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex*, установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Больной туберкулезом с МЛУ возбудителя (больной МЛУ ТБ) – больной, у которого заболевание вызвано *M. tuberculosis complex* с устойчивостью к рифампицину** или множественной лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленным;

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

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

Химиопрофилактика (превентивное лечение) – применение противотуберкулезных препаратов лицам без признаков туберкулеза, но с повышенным риском его развития, для снижения вероятности развития заболевания [3].

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*, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [4, 5].

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 bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* [4]. Большинство случаев заболевания туберкулезом вызываются *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), среди которых выделяют «старые» и современные варианты – МБТ кластеров Beijing, Haarlem, LAM, Ural и другие. В России наиболее распространены МБТ кластера Beijing; многочисленные исследования показали, что представители этого кластера обладают высокой трансмиссивностью и способностью к быстрому формированию лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [6, 7, 8].

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

МБТ крупная, слегка изогнутая или прямая бактерия в форме палочки длиной 1—10 мкм, диаметром 0,2—0,6 мкм. Цикл деления МБТ 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 [4, 9]:

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 [4].

Важным проявлением 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 [10, 11].

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 единовременных 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 [12, 13].

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 пре-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 [14, 15].

1.2.2 Патогенез

Туберкулез – антропозоонозная инфекция, основным механизмом передачи которой является аэрогенный. Различают несколько путей передачи [4]:

- 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 мкм, содержащие микроорганизмы. В составе этих капель возбудитель туберкулеза может успешно достигнуть глубоких отделов легких и реализовать взаимодействие с макрофагами, что позволяет ему 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 [16].

Туберкулез – хроническая бактериальная инфекция, характеризующаяся развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности и формированием гранул 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 [4].

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, клинικο-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 [4].

В развитии туберкулеза, как заболевания, различают два периода: первичный и вторичный. Первичные формы туберкулеза с точки зрения патогенеза характеризуются гиперсенситиблизацией, 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 [4].

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 опсонизируют их в клетку с образованием фагосомы. Фагосома, сливаясь с лизосомой, образует фаголизосому, в которой происходит разрушение микобактерий с помощью ферментов.

Попадая в макрофаг, микобактерии могут сохранять жизнеспособность и даже размножаться. В результате гибели МБТ, а также в ходе активной жизнедеятельности МБТ внутри макрофага фагоцит разрушается, и микобактерии оказываются вне клеток. Под воздействием ферментов микобактерий, а также ферментов, высвобождающихся при разрушении макрофагов, происходит тканевая альтерация различной степени выраженности. Затем запускаются компоненты воспаления: экссудация, не имеющая признаков специфичности, и пролиферация, особенностью которой является формирование туберкулезной гранулемы. Формирование гранулемы происходит в результате клеточно-

опосредованной иммунной реакции – гиперчувствительности замедленного типа. В основе гиперчувствительности замедленного типа лежит специфическая сенсibilизация иммунокомпетентных клеток – Т-лимфоцитов (Th1). Сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют цитокин (ИЛ-2), который повышает способность макрофагов поглощать микобактерии и переваривать их, а также ускоряет их трансформацию. Активированные макрофаги продуцируют ИЛ-1, который, в свою очередь, повышают активность CD4+ клеток и усиливает процессы фиброобразования, влияющие на формирование фиброзных остаточных изменений 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 сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции [11, 2].

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 [11, 17].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 64,7 % и в 2024 году составила 26,9 на 100 тысяч населения (в 2009 – 82,6 на 100 тысяч населения), смертность уменьшилась на 83,9%, составив в 2024 году 2,7 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 [18].

На основе Плана по ликвидации туберкулеза, принятого ВОЗ, в нашей стране разработана стратегия борьбы с туберкулезом, 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, проблема туберкулеза остается актуальной. 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 32,0% в 2024 году. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2024 году составили 55,8 % от всех бактериовыделителей [18]. Следует учесть, что на этот показатель оказывает существенное влияние повышение объемов и улучшение качества микробиологической и молекулярно-биологической диагностики туберкулеза.

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. Кроме того, туберкулез с МЛУ МБТ создает значительные проблемы для проведения химиотпрофилактики (превентивного лечения).

Растет доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: если в 2009 году этот показатель среди впервые выявленных пациентов составлял 5,5%, то в 2022 году он вырос почти в пять раз и составил 26 % [19].

Сочетание туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции изменило патогенез туберкулезного процесса, сдвинув его в сторону альтеративного воспаления с потерей типичных клинко-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, 10 пересмотра

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;

А19.9 – 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 МБТ; различают «малую», инфильтративную и опухолевидную разновидности, возможно наличие деструкции);
- диссеминированный туберкулез легких (различные процессы, развивающиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным и смешанными путями в тканях легких, возможно наличие деструкции, разновидности: острый, подострый и хронический);

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

- очаговый туберкулез легких (характеризуется наличием узелковых образований до 1,0 см диаметром продуктивного, экссудативного и казеозного-некротического характеров, локализующихся в одном или обоих легких и занимающих 1-2 сегмента, возможно наличие деструкции);
- инфильтративный туберкулез легких (характеризуется наличием воспалительных фокусов в легких более 1,0 см в диаметре, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом, возможно наличие 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, возможно наличие деструкции, различают три патоморфологические варианты: солитарная, слоистая и конгломератная);
- кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием сформированной каверны при отсутствии выраженных фиброзных изменений в окружающей легочной ткани);
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием одной или нескольких фиброзной каверн, очагов бронхогенного отсева различной давности, фиброзных изменений и иных изменений легочных структур (пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы), имеет хроническое течение, часто сопровождается осложнениями);
- цирротический туберкулез легких (характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре при сохранении фиброзной каверны в толще цирротических изменений);
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема) (характеризуется наличием выпота в плевральной полости (серозного, серозно-фибринозного, гнойного, реже – геморрагического характера), определяемого по совокупности клинических, ультразвуковых и рентгенологических признаков, лабораторных исследований 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 в плевральную полость);

- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (различают три основные: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи) (течение может осложняться воспалительными стенозами различной степени, выходом казеоза из лимфатического узла в провет дыхательных путей, грануляциями; после излечения могут оставаться фиброзные стенозы трахеи и бронхов, бронхолиты, пигментные пятна);
- туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез) (все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др.).

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

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

Фаза:

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

Бактериовыделение:

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

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, свищи, стенозы, ателектаз, легочно-сердечная недостаточность, амилоидоз, 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 (от 2 и более). Он может быть классифицирован как:

- генерализованный туберкулез – одновременная локализация туберкулезного процесса в двух и более органах. Может включать в любом сочетании поражения легких, печени, селезенки, почек, кишечника, центральной нервной системы, костей других органов и систем. Клиническая картина при большой распространенности характеризуется тяжелым состоянием пациента, выраженными симптомами интоксикации. При этой форме туберкулеза следует указывать локализацию туберкулезного процесса;

- милиарный туберкулез, как разновидность генерализованного процесса, характеризуется острым прогрессирующим течением с формированием множества мелких очагов преимущественно продуктивного характера с поражением различных органов и систем. При рентгенологическом исследовании легких определяется двусторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям;

При внелегочном туберкулезе (ВЛТ) классификация зависит от локализации.

Внелегочные формы:

- 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.

Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)

Различают следующие формы:

1. Центральная нервная система.
 - 1.1. Менингит.
 - 1.2. Менингоэнцефалит.
 - 1.3. Менингоэнцефаломиелит.
 - 1.4. Туберкулема головного мозга.
2. Периферическая нервная система
3. Поражения корешков и спинного мозга при туберкулезном спондилите.

Осложнения перенесенного туберкулеза ЦНС.

1. Церебральный базальный арахноидит (после менингита, менингоэнцефалита).
2. Поражения зрительного нерва и хиазмы.

3. Поражения спинного мозга и корешков после туберкулезного спондилита [19].

Туберкулез костей и суставов

Различают следующие формы и стадии

- туберкулезный остит, ограниченный (в пределах кости) неосложненный или осложненный;

- Туберкулезный артрит

- ✓ околосуставной остит;
- ✓ остеоартрит с поражением одной кости, ограниченный синовит;
- ✓ остеоартрит с поражением костей, образующих сустав, распространенный синовит;
- ✓ тотальное разрушение сустава
- ✓ туберкулезный спондилит
- ✓ остит в пределах тела позвонка;
- ✓ спондилит с деструкцией одного или нескольких тел позвонков;
- ✓ Осложнения:

- Воспалительные

- ✓ абсцесс (ы);
- ✓ свищи

- Ортопедические

- ✓ деформация костей и конечностей;
- ✓ реактивный артрит;
- ✓ контрактура;
- ✓ патологические переломы;
- ✓ изменения длины сегмента конечности;
- ✓ деформации конечностей и суставов (варусная, вальгусная);
- ✓ нестабильность сустава - вывих, подвывих;
- ✓ ограничение движений в суставе (контрактура);
- ✓ деформации позвоночника (патологический кифоз, лордоз, сколиоз, смешанные);
- ✓ нестабильность позвоночника

- Неврологические

- ✓ болевой синдром;
- ✓ миело-(радикуло)-патия: парезы, параличи, нарушения функции тазовых органов;
- ✓ пролежни

- Посттуберкулезные изменения

- ✓ деформации костей и конечностей
- ✓ изменение длины (укорочение, удлинение) сегмента конечностей;
- ✓ деформирующий артроз, анкилоз, контрактура, подвывих и вывих, нестабильность сустава;
- ✓ деформации позвоночника.
- ✓ блокирование тел позвонков.
- ✓ нестабильность позвоночника.
- ✓ парезы, параличи, нарушения функции тазовых органов

Мочеполовой (урогенитальный) туберкулез включает следующие формы:

I. Туберкулез мочевой системы:

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез) различают четыре стадии: туберкулез паренхимы почек, туберкулезный папиллит, кавернозный туберкулез почки, поликавернозный туберкулез почки.

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

2. Туберкулез мочевыводящих путей (мочеточников, 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.

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез)

Туберкулез паренхимы почек

На эту форму приходится 80% УГТ. Почечная недостаточность есть, возможна пиурия. На урограммах или КТ с контрастным усилением строение чашечно-лоханочной

системы обычное, деструкция и ретенция не определяются. При биопсии почек выявляется гранулематозный нефрит с казеозным некрозом. Может гломерулонефритом, или вторичным амилоидозом.

Туберкулезный папиллит. Развивается при вовлечении в процесс почечного сосочка. При развитии папиллярного некроза (казеификация гранулем) образуются полости (каверны).

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; во втором - каверна формируется за счет развития папиллярного некроза (казеификация гранулем).

Поликавернозный туберкулез почки предполагает наличие нескольких каверн, что ведет к резкому снижению функции органа. По мере развития процесса почка деформируется, кальцифицируется и становится нефункциональной. Осложнение - почечная недостаточность (риск развития плоскоклеточной карциномы).

2. Туберкулез мочевыводящих путей

Туберкулез мочеточников (уретерит) возникает в результате нисходящей инфекции из почек, приводя к рубцеванию и стриктурам чаще в дистальном отделе мочеточника в районе везикоуретерального соединения. При поражении всего мочеточника может развиваться обструкция и рефлюкс мочи.

Туберкулез мочевого пузыря распространяется из почек нисходящим путем и обычно начинается вблизи устьев мочеточников. Наиболее часто поражается купол мочевого пузыря. Осложнение - контрактура мочевого пузыря, уменьшение емкости мочевого пузыря. Ятрогенная форма туберкулеза мочеполювых органов - вследствие инстиляции вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря. Гематогенно процесс может распространяться и на другие органы вплоть до развития БЦЖ-сепсиса [20].

Поражение уретры ассоциируется с туберкулезом предстательной железы, осложняется уретроскротальными свищами и стриктурами.

II. Туберкулез мужских половых органов

Клиническая классификация

- Туберкулезный эпидидимит (одно- или двусторонний).
- Туберкулезный эпидидимоорхит (одно- или двусторонний).
- Туберкулез предстательной железы (инфильтративный, кавернозный).

- Туберкулез семенных пузырьков.
- Туберкулез полового члена.

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

III. Туберкулез женских половых органов.

Различают следующие формы:

Туберкулез маточных труб.

Туберкулез матки.

Туберкулез яичника.

Туберкулез шейки матки.

Туберкулез наружных половых органов и влагалища

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ):

Различают следующие стадии

- Инфильтративная
- Казеозная
- Абсцедирующая

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 высоких бременем 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 (эхоотрицательное пространство в диастоле 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 перикардального 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 перикардального окна, торакоскопическое формирование перикардального окна (фенестрация перикарда) и перикардэктомия, которые выполняются на фоне адекватной этиотропной противотуберкулезной терапии [21].

Абдоминальный туберкулёз.

Различают следующие формы:

1. туберкулезный энтероколит,
2. туберкулезный перитонит,
3. туберкулезный мезаденит,
4. туберкулёз других органов брюшной полости

1. Туберкулёз кишечника (туберкулезный энтероколит). Различают следующие виды: язвенный, гипертрофический (инфильтративный), язвенно-гипертрофический.

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). Различают следующие виды: экссудативный, адгезивный (пластический), казеозный (деструктивный). Осложнения: спаечная кишечная непроходимость, фибринозно-гнойный перитонит, абсцесс брюшной полости.

3. Туберкулёз лимфатических узлов брюшной полости (туберкулёзный мезаденит). Различают следующие виды: инфильтративный, казеозный (деструктивный). Осложнения: абсцесс брюшной полости или забрюшинного пространства, перитонит.

4. Туберкулёз других органов брюшной полости включает туберкулез печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, селезенки, желудка. При поражении печени, поджелудочной железы, селезенки различают типы: милиарный (микронодулярный) и очаговый (макронодулярный).

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 [4].

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 [4].

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 [4, 22, 23].

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 результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.*

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

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

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

Диагноз считается верифицированным, если у пациента, наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза, выявлены МБТ любым микробиологическим и молекулярно-биологическим 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-биологическим 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 [4].

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, плевральную, бронхоальвеолярную жидкости, биоптат бронхолегочной ткани. Больным с подозрением на ВЛТ при соответствующей локализации так же возможно исследование, синовиальной, асцитической, спинномозговой жидкости, мочи, эякулята, секрета

простаты, отделяемого из уха, отделяемого свищей, пунктатов, биоптатов, операционного материала и др.

2.3.1. Методы выявления МБТК

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на туберкулез для этиологической диагностики туберкулеза проведение исследования мокроты или другого диагностического материала с применением комплекса лабораторных исследований, включающего молекулярно-биологическое исследование, микробиологическое (культуральное) исследование на жидких и/или плотных питательных средах и микроскопическое исследование в течение 2-3 последовательных дней с целью обнаружения *Mycobacterium tuberculosis complex* [24, 25, 25, 27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: быстрая и качественная этиологическая диагностика туберкулеза является основой диагностических мероприятий при туберкулезе. Приоритетным является подтверждение/исключение наличия МБТК в диагностическом материале методами с максимальной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одного и того же образца диагностического материала.

- **Рекомендуется** пациентам при выявлении ДНК МБТ (*Mycobacterium tuberculosis complex*) молекулярно-биологическим исследованием в мокроте или другом диагностическом материале повторно данное исследование не выполнять [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].
- **Рекомендуется** пациентам при отрицательном результате первого молекулярно-биологического исследования в мокроте или другом диагностическом материале, а также при положительном результате и одновременном отсутствии клинкорентгенологических признаков туберкулеза выполнить данное исследование повторно [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Комментарии: Все лица с подозрением на туберкулез любой локализации должны быть обследованы при помощи молекулярно-биологических исследований для раннего выявления МБТ, постановки диагноза ТБ и начала лечения. Основное преимущество молекулярно-биологических исследований в том, что они являются быстрыми,

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 [37].

- **Не рекомендуется** проведение молекулярно-биологического исследования для контроля лечения и оценки прекращения бактериовыделения [38].

***Комментарии:** Положительные результаты молекулярно-биологических методов не определяют статус бактериовыделения, как микроскопические и культуральные методы. Молекулярно-биологические исследования не отличают жизнеспособные и нежизнеспособные микобактерии, а также свободноциркулирующую ДНК.*

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемым диагнозом туберкулеза в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать микроскопическое исследование мокроты или другого диагностического материала – не менее двух образцов мокроты или другого диагностического материала для обнаружения микобактерий. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [39, 40, 41, 42, 43].

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) и других кислотоустойчивых микроорганизмов, 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 препарата по Цилю – Нильсену или люминисцентной микроскопии). В противотуберкулезных учреждениях методы микроскопии в обязательном порядке используют на всех этапах обследования пациентов в связи с необходимостью определения статуса бактериовыделения. Кроме того, эти методы позволяют оценить массивность бактериовыделения, а также динамику прекращения*

бактериовыделения, т.к. микроскопические исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии [44].

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом или подозрением на туберкулез в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать как минимум двухкратное микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [45, 46, 47, 48, 49, 27]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: культуральные методы (посевы на плотных и жидких питательных средах) являются основными фенотипическими методами выявления МБТ, однако их существенным недостатком является получение результатов не раньше 10-21 дня от момента постановки. Культуральные методы применяют так же, как и микроскопические, на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии. Их чувствительность 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 ее последующей видовой идентификацией и определением чувствительности МБТ к широкому спектру ПТП. Основным преимуществом микробиологических (культуральных) исследований на жидких питательных средах является сокращение сроков диагностики туберкулеза по сравнению с микробиологическим (культуральным) исследованием на плотных питательных средах.

2.3.2. Методы определения лекарственной чувствительности МБТК

- Приоритетным компонентом комплекса исследования у пациентов с туберкулезом **рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*

complex) молекулярно-биологическими методами к препаратам первого ряда – изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину**. [28-31, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: информация о лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам необходима для назначения режима химиотерапии. Вывод о лекарственной устойчивости (ЛУ) при использовании молекулярно-биологического исследования основывается на выявлении мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ. Важным достоинством молекулярно-биологического исследования 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 молекулярно-биологического исследования для определения лекарственной чувствительности является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимость применения культуральных методов тестирования лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ [51-56, 57].

- **Рекомендуется** выявление мутаций в ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью молекулярно-биологическими методами к препаратам группы фторхинолонов для определения тактики лечения [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 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 микробиологическое (культуральное) исследование методом пропорций для определения лекарственной чувствительности ко всем препаратам, применяющимся в лечении. Для метода абсолютных концентраций критические концентрации к современным фторхинолонам не установлены.

- **Рекомендуется** выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), выделенных из мокроты или другого диагностического материала, к противотуберкулезным препаратам на жидких и плотных питательных средах методом пропорций [60].

Комментарии: культуральный тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТК позволяет определить чувствительность к широкому спектру ПТП и назначить индивидуализированную схему лечения в соответствии с полученными результатами. Предпочтение должно отдаваться исследованиям ЛЧ на жидких средах. Проводить повторное тестирование лекарственной чувствительности целесообразно по окончании интенсивной фазы химиотерапии при сохранении бактериовыделения. Раньше - только по показаниям (отрицательная клинко-рентгенологическая динамика, появление бактериовыделения и пр.) [61, 62].

- **Не рекомендуется** проводить интестирование лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций [63].

В настоящее время метод абсолютных концентраций утратил свою актуальность из-за относительно низкой точности, по сравнению с вышеперечисленными методами, а также ограниченного числа противотуберкулезных препаратов, для которых установлены критические концентрации для этого метода [61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** у пациентов с туберкулезом при выявлении устойчивости МБТ, как минимум, к рифампицину** молекулярно-биологическим методом и наличии культуры МБТ сразу же выполнять микробиологическое (культуральное)

исследование для определения чувствительности МБТ к ПТП для лечения МЛУ и ШЛУ ТБ, чтобы в максимально короткие сроки получить данные об устойчивости возбудителя к широкому спектру противотуберкулезных препаратов и антибиотиков [63]. Дублирование исследований (к одному и тому же препарату разными культуральными методами) не рекомендуется [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: культуральный метод тестирования 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 тестирования ЛЧ МБТ рекомендованы несколько культуральных методов:

- модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**, пиразинамид**) и второго ряда (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, линезолид**, деламанид**, бедаквилин**, #клофазимин, претоманид);
- метод пропорций на плотной питательной среде Миддлбука 7H10 и 7H11 для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**, бедаквилин**, деламанид**) [61, 64].
- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, протионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**);

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 [4, 65-68]. При отрицательных результатах микробиологических и молекулярно-биологических методов

диагностики туберкулеза рентгенологические методы позволяют правильно провести диагностический поиск.

Для лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания используются: рентгенография легких цифровая или аналоговая, томография легких, компьютерная томография органов грудной полости, томосинтез легких, ультразвуковое исследование легких и средостения. При ВЛТ используют компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей, позвоночника, сустава 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). При туберкулезе костей и суставов для раннего обнаружения абсцессов, воспалительных и некротических изменений используют магнитно-резонансную томографию костной ткани и суставов [4].

Пациентам с туберкулезом простаты показана восходящая уретрография. Низкая частота обнаружения возбудителя при туберкулезе костей и суставов требует использования биопсии при артроскопии, биопсии под УЗИ И КТ навигацией при подозрении на туберкулез позвоночника и другие локализации туберкулеза костей и суставов. 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 [64-66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** для мониторинга эффективности лечения выполнять контрольную рентгенографию в зависимости от локализации туберкулезного процесса [4, 66, 67].

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 компьютерную томографию органов грудной полости и томосинтез 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 [66-69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: компьютерная томография органов грудной полости 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 выполнить компьютерную томографию органов грудной полости и/или томосинтез легких лихорадящим пациентам с ВИЧ-инфекцией и выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений при рентгенографии легких [70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** пациенту с туберкулезом костей и суставов выполнять компьютерную томографию костей и суставов [71, 72].

Комментарии: *Полученное изображение визуализирует деструктивные полости, выявляет степень распространенности контактной деструкции суставных концов, секвестры.*

- **Рекомендуется** пациенту с туберкулезом позвоночника выполнять магнитно-резонансную томографию костной ткани [72].

Комментарии: *Магнитно-резонансная томография костной ткани способствует раннему обнаружению воспалительных и некротических изменений в телах позвонков, проходимость ликворных путей.*

- **Рекомендуется** проведение бронхоскопии у пациентов с туберкулезом органов дыхания при отрицательных результатах микробиологического и молекулярно-биологического исследований мокроты для уточнения диагноза [4, 51, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Бронхоскопия позволяет получить визуальную информацию о состоянии трахеобронхиального дерева и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используется эндоскопический метод с видеосопровождением - бронхоскопия. В настоящее время чаще проводится видеобронхоскопия — эндоскопическое исследование бронхов. Во время диагностической бронхоскопии выполняют осмотр трахеи и бронхов (до сегментарных бронхов 4-5 порядка), 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 эндоскопической с пункционной и аспирационной биопсией лимфатических узлов*

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 щипцевая биопсия легкого, особенно выполненная под рентгенологическим контролем, способна обеспечить получение биологического материала для морфологических и микробиологических исследований. При неэффективности указанных методов, должна применяться видеоторакоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения, легкого, плевры. В случае тотальной облитерации плевральной полости оправдано проведение открытой биопсии – диагностическая торакотомия [74-76].

- **Рекомендуется** использовать миниинвазивные способы для диагностики заболеваний органов дыхания: фибробронхоскопию, видеомедиастиноскопию, видеоторакоскопию [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

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

2.5 Иные диагностические исследования

Иммунодиагностика

- **Рекомендуется** включение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении** (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) в комплексное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование лицам, с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких для установления диагноза [78, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Внутрикожный тест с АТР** обладает: 1) максимально высокой чувствительностью (98 - 100%) - частота положительных реакций у лиц, больных*

туберкулезом с активным процессом; 2) максимально высокой специфичностью (90-100%) - частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных *M. tuberculosis*, излеченных от туберкулеза; 3) отсутствием развития положительной реакции, связанной с вакцинацией вакциной для профилактики туберкулеза**); 4) минимальной частотой проявлений неспецифической аллергии; 5) минимальной частотой избыточно сильных реакций (ухудшение самочувствия, повышение температуры тела, головные боли и т.д)

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, риске получения ложноотрицательного результата.

- **Рекомендуется** исследование уровня интерферона гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови пациентам с аллергическими, аутоиммунными заболеваниями с целью выявления туберкулезной инфекции и исключения влияния неспецифической аллергии на результат кожных проб с туберкулезными антигенами [80 - 82].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Разработаны диагностические тесты *in vitro* или IGRA-тесты (*Interferon Gamma Release Assay*), основанные на исследовании уровня интерферона гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (CFP-10/ESAT-6 и др).

К ним относятся тесты, основанные на методике ELISPOT и на методике ELISA.

Пробы на высвобождение ИФН у имеют высокое прогностическое значение. Проведение данных тестов *in vitro* не предполагает введение лекарственных препаратов в организм, что полностью исключает, во-первых, возможность нежелательных явлений в виде аллергических реакций у лиц, имеющих отягощенный аллергологический анамнез, во-вторых, затруднения при интерпретации результатов теста у лиц с кожными проявлениями аллергических заболеваний и состояний.

*Положительный результат кожных проб с АТР** и/или in vitro свидетельствует в пользу активно метаболизирующей популяции МБТ (размножающихся), что требует более тщательного обследования и наблюдения пациента с целью подтверждения или исключения локальной формы туберкулеза, в частности, выполнение КТ органов грудной полости. При сомнительном результате пробы с АТР** целесообразно повторить пробу через 3-6 месяцев.*

*У людей, живущих с ВИЧ инфекцией существует риск ложноотрицательных результатов (анергии) при проведении диагностических тестов: при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл — для кожных проб с АТР** и менее 100 клеток/мкл — для тестов in vitro, основанных на определении уровня интерферона гамма) [322,333, 334, 335].*

Рекомендуется исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови методом ELISPOT пациентам с иммунодефицитами различного генеза (в том числе на фоне ВИЧ-инфекции) с целью выявления туберкулезной инфекции [83, 84]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Консультации врачей

- Для исключения ВЛТ **рекомендуется** назначить консультации специалистов (уролога, акушера-гинеколога, хирурга, оториноларинголога, офтальмолога, гастроэнтеролога, невролога, эндокринолога, кардиолога, травматолога-ортопеда, нефролога) [2].
-

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, 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 [4, 24, 60, 54].

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 лекарственно-чувствительного туберкулеза): изониазид**, изоникотиноилгидразин железа сульфат, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**;

2. противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза): бедаквилин**, линезолид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, претоманид, #клофазимин, #(имипенем + [циластатин])**, #меропенем**, циклосерин**, теризидон**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

При этом приоритетными препаратами для включения в схемы терапии являются бедаквилин**, линезолид**, лекарственные препараты группы фторхинолонов, а также рекомендуются к назначению циклосерин** или теризидон**, деламанид**[85]. #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 [22, 60].

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 [86]:
 - 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 [87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими (культуральными) методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду** или к изониазиду** в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной

чувствительности к рифампицину**, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования для улучшения результатов лечения [89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: при расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину**, полученных разными методами, дополнительно проводится двукратное молекулярно-биологическое 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-биологического исследования лекарственной чувствительности к рифампицину** и фторхинолонам, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУ ТБ).

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

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии МЛУ ТБ для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину** и изониазиду** или только рифампицину** любым методом и подтвержденной чувствительностью к фторхинолонам [51, 55, 91].

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 фторхинолону 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, 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** назначать режим пре-ШЛУ ТБ пациентам с установленной пре-ШЛУ возбудителя и пациентам с клинически установленной МЛУ/пре-ШЛУ возбудителя-[92, 93].

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 клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:
 - лечение проводилось под строгим контролем;
 - отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.
- **Рекомендуется** назначение ШЛУ режима химиотерапии пациентам с туберкулезом 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**, а также пациентам с клинически установленной ШЛУ [94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** проводить систематический мониторинг побочных реакций при проведении химиотерапии для повышения приверженности больных к лечению [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Подробное описание схемы мониторинга приведено в Приложении А3.6.

1.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Лечение ЛЧ туберкулеза может осуществляться по двум режимам (в течение 4 месяцев и 6 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

- **Рекомендуется** назначение изониазида**, рифампицина**, пипразинамида** и этамбутола** для пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом с

подтвержденной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя к рифампицину** и изониазиду** МБМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции длительностью не менее 6 месяцев [98? 99, 100, 101, 102, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** в интенсивную фазу химиотерапии назначать комбинацию из 4 лекарственных препаратов первого ряда: изониазид**, рифампицин**, пиразинамид** и этамбутол**. В фазу продолжения лечения назначать комбинацию как минимум из 3 препаратов первого ряда: изониазид**, рифампицин** и пиразинамид** или этамбутол** [98, 99, 100, 101, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

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/или наличии положительной клинικο-рентгенологической динамики 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)[4].

Решением ВК фаза интенсивной терапии по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза может быть продлена [99]:

- 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 клинко-рентгенологической динамики 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 больных генерализованным туберкулезом по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза продлевается до 12 месяцев [104].

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 [99].*

Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным за исключением применения рифапентина 2-3 раза в неделю.

– длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;

– длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

Другие комбинации препаратов могут быть назначены по решению врачебной комиссии (ВК) в особых ситуациях, при этом длительность лечения может быть увеличена [4].

- **Рекомендуется** перевод пациента на фазу продолжения терапии проводить после

контролируемого завершения приема всех 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 [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза назначение комбинированных препаратов с фиксированными дозами, соответствующих режиму [100, 101, 2].

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 [101, 2].

- **Не рекомендуется** назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза для предотвращения развития рецидивов [2].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** повторное определение лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-биологическим, микробиологическим (культуральным) методом на жидких питательных средах при сохранении или появлении бактериовыделения и (или) отрицательной клинико-рентгенологической динамике туберкулезного процесса для назначения эффективного лечения [106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение изоникотиноилгидразин железа сульфата вместо изониазида при риске развития побочных реакций [107-109]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Рекомендуется назначение этионамида вместо этамбутола у пациентов с туберкулезным менингитом [111].

***Комментарий:** этионамид имеет более благоприятный профиль безопасности, хорошо проникает в спинномозговую жидкость как в здоровых, так и в воспаленных мозговых оболочках.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

• **Рекомендуется** назначение изониазида**, #рифапентина, пиразинамида** и #моксифлоксацина** в течение 4 месяцев для полного подавления микробной популяции. В интенсивную фазу терапии назначается комбинация из четырех лекарственных препаратов: изониазид**, #рифапентин, пиразинамид** и #моксифлоксацин**. В фазу продолжения лечения назначается комбинация из 3 лекарственных препаратов: изониазид**, #рифапентин и #моксифлоксацин** [112].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Данный режим химиотерапии назначается пациентам:

- с впервые выявленным туберкулезом легких;*
- независимо от объема поражения легких;*
- которые в течение 3 месяцев не получали лекарственные препараты из схемы химиотерапии;*
- с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ лимфоцитов не менее 100 клеток/мкл [112].*
- с подтвержденной лекарственной чувствительностью к рифампицину**, изониазиду** и фторхинолонам МГМ и/или культуральными методами исследования.*

Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным. При сокращении длительности лечения до 4 месяцев прием рифапентина должен быть ежедневным.

*В интенсивную фазу химиотерапии назначают на 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**, #рифампентин (ежедневно в дозе 1200 мг/сут) и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут).

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза

Лечение изониазид-резистентного туберкулеза может осуществляться **по одному** режимам. Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для повышения эффективности лечения и уменьшения частоты рецидивов [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение рифампицина и левофлоксацина** в течение 6 месяцев для пациентов с изониазид - резистентным туберкулезом для полного подавления микробной популяции [113, 114, 89].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

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.

- 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, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 доз;
- при распространенном деструктивном процессе [113].

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.

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

Лечение МЛУ туберкулеза может осуществляться по **трем** режимам химиотерапии (в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 18-20 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

- **Рекомендуется** назначать лечение пациентам по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза длительностью не менее 6 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива [115, 116, 72, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: при недостаточном ответе пациента на лечение по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза (по решению ВК) его длительность увеличивается до 20 месяцев [2].

- **Рекомендуется** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, левофлоксацин** и #клофазимин, в течение 6 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, #претоманид, линезолид** и #моксифлоксацин**, в

течение 6 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции [118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

*Весь курс химиотерапии пациент должен принимать комбинацию из 4 препаратов: бедаквилин**, #претоманид (ежедневно в дозе 200 мг/сут), линезолид** и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут).*

- **Рекомендуется** назначение схемы, состоящей из комбинации не менее четырех лекарственных препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, #клофазимин, фторхинолон и пиразинамид**, в течение 9 месяцев всем пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции [119]:

- бедаквилин**, линезолид**, #моксифлоксацин**, пиразинамид;
- бедаквилин**, линезолид**, левофлоксацин**, #клофазимин, пиразинамид**;
- бедаквилин**, деламанид**, линезолид**, левофлоксацин**, пиразинамид**;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Длительность режима химиотерапии МЛУ туберкулеза может быть увеличена до 20 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК [2].

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение не менее 18 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции [120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначать комбинацию, одновременно включающую не менее пяти противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя [121, 120].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: больному назначается бедаквилин**, линезолид**, препарат из группы фторхинолонов (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**) и деламанид**, а также один дополнительный препарат с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

*При назначении бедаквилина** 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 [96, 97, 115, 122, 123].

*При назначении деламанида** 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 деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента

При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены пиразинамид**, #клофазимин, циклосерин** или теризидон**, этамбутол, 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**.

Эффективное завершение интенсивной фазы подтверждается получением двух последовательных отрицательных результатов посева мокроты или другого диагностического материала с интервалом в один месяц [91, 124, 125].

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 [106, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

5)

3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Лечение пре-ШЛУ туберкулеза может осуществляться по трем режимам (*в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 18-20 месяцев*). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) *в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций*.

- **Рекомендуется** назначать лечение пациентам по режиму химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза длительностью не менее 6 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения [106, 115].

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** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид** и # клофазимин, в течение 6 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

3)

- **Рекомендуется** назначение комбинации из следующих препаратов: бедаквилин**, #претоманид, линезолид**, в течение 6 месяцев всем пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной устойчивостью к

фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [118, 124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

3)

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение 9 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам МБМ и/или культуральными методами исследования или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [125, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

4)

Комментарии:

*Больному назначается бедаквилин**, линезолид**, деламаид**, а также два дополнительный препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*При составлении схемы терапии могут быть включены циклосерин ** или теризидон**, #клофазимин, пиразинамид**, этамбутол, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аminosалициловая кислота**, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя [127, 123].*

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

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение не менее 18 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом для полного подавления микробной популяции [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

4)

Комментарии:

Больному назначается бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, а также два дополнительный препарат с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

Бедаквилин** 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 [122, 128, 123].

Деламанид** 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 деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента. При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены циклосерин ** или теризидон**, пиразинамид**, #клофазимин, этамбутол, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя.

Эффективное завершение интенсивной фазы подтверждается получением двух последовательных отрицательных результатов посева мокроты или другого диагностического материала с интервалом в один месяц [91, 124, 125].

В фазе продолжения режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза необходимо назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, для повышения эффективности лечения [106, 91].

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

Лечение ШЛУ туберкулеза может осуществляться по одному режу.

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов не менее 18 месяцев пациентам с ШЛУ туберкулезом с подтвержденной или пред лекарственной устойчивостью к фторхинолонам МГМ и/или культуральными методами исследования для полного подавления микробной популяции [121, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 125].

*Больному назначается бедаквилин** или линезолид**, деламанид**, а также ~~два~~ три дополнительных препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*При назначении бедаквилина** 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 [96, 97, 115, 122].*

*При назначении деламанида** 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 деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента.*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены пиразинамид**, #клофазимин, циклосерин ** или теризидон**, этамбутол, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены #имипенем + [циластатин]** или #меропенема**, аминосалициловая кислота**, тиюреидоиминометилтиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя [128, 123, 127].*

В фазе продолжения режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза необходимо назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, для повышения эффективности лечения [2].

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

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, врача-травматолога-ортопеда, нейрохирурга, уролога, гинеколога, окулиста, анестезиолога, кардиолога, пульмонолога, терапевта до начала химиотерапии и в период химиотерапии [4].

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- 1. При активном туберкулезе перед проведением плановой операции химиотерапия 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;*

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. Риск послеоперационных осложнений снижается у пациентов с уровнем CD

4+ более 200 кл/мкл на фоне АРВТ [138].

- **Рекомендуется** выполнять оперативное лечение больным туберкулезом органов дыхания при отсутствии положительной динамики от этиотропной химиотерапии [139, 140].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Показания к операции:

1. Туберкулема от 2 см
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, дренирующих часть легкого, которую планируется подвергнуть коллапсу.
3. Легочная-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA), амилоидоз внутренних органов
4. Сопутствующие заболевания: любое состояние в стадии декомпенсации, которое может угрожать жизни пациента, в том числе сахарный диабет, 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 [139, 141, 142, 143].

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 [4, 144].
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 [139, 145, 140, 141, 142].

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 лобэктомии, 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 торакопластику и торакомиопластику при наличии противопоказаний к резекции легкого. Сочетание торакопластики и эндоскопической клапанной бронхоблокации усиливает лечебный эффект [141, 146, 147, 148, 149].

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 торакостомию.

Рекомендуется пациентам с туберкулезным экссудативным плевритом проводить плевральную пункцию или торакоцентез [142, 150, 151, 152].

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 [153].

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 [154, 155].

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 так же 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 [155-157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для выполнения дренирования плевральной полости проводят как малоинвазивные оперативные вмешательства (временная эндоскопическая окклюзия бронха), так и значительные по объему высокотехнологичные

вмешательства – пневмонэктомия, окклюзию главного бронха, легочной артерии, торакомиопластику.

- Рекомендуется больным туберкулезом костей и суставов выполнять оперативное лечение с целью восстановления опорно-двигательных функций [158-163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Хирургическое лечение больных туберкулезом костей и суставов направлено на проведение санации очага, обеспечение стабильности сегмента и коррекцию кифотической деформации [164].

Рекомендуется больным с туберкулезом позвоночника выполнять трепанобиопсию костей позвоночника под контролем компьютерной томографии [165-172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: трепанобиопсию позвоночника проводят для получения диагностического материала для проведения микробиологического, вирусологического и патоморфологического исследования. При выявлении возбудителей определяют чувствительность микроорганизмов к химиопрепаратам. При выраженном нарушении сагиттального баланса проводится его хирургическая коррекция [174].

Рекомендуется больным с туберкулезным артритом тазобедренного и коленного сустава выполнять биопсию тканей сустава, остеонекрэктомия, артродез, эндопротезирование [175-178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: биопсию сустава выполняют на дооперационном этапе с целью получения биологического материала для микробиологического, вирусологического и патоморфологического исследования [179].

При выявлении возбудителей определяют чувствительность микроорганизмов к химиопрепаратам и антиретровирусным препаратам. Операцией выбора при активном туберкулезном артрите является резекция сустава с двухэтапным

эндопротезированием. На первом этапе должен применяться цементный спейсер, насыщенный противотуберкулезными препаратами согласно чувствительности возбудителя [180].

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 [4].

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 [4, 181, 182].

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 [183, 154].

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 кровохаркании или легочном кровотечении [181, 182].

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.

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

Патогенетическая терапия включает немедикаментозные и медикаментозные методы и средства [4, 184].

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 адъювантной противотуберкулезной терапии [185, 186, 187]

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 бактериовыделения 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 больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии, а также с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов [188-191, 192, 193].

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 тиосульфата натрия** при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии [4, 194, 195-197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Способствуя восстановлению дисульфидных связей, тиосульфат натрия предупреждает окислительное повреждение белков и является эффективным антиоксидантом. Препарат следует применять в интенсивную фазу лечения у больных с экссудативным характером тканевой воспалительной реакции. Кроме того, препарат показан для применения у больных туберкулезом, независимо от клинической формы, при развитии побочных, в первую очередь, гепатотоксических, реакций на противотуберкулезные препараты.

- **Рекомендуется** назначение таураканта** при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии [198-201, 202-204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Таурактант (сурфактант-БЛ) обладает способностью снижать поверхностное натяжение на поверхности легочных альвеол, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов, повышает активность альвеолярных макрофагов и улучшает мукоцилиарный клиренс. Кроме того, препарат уменьшает объем посттуберкулезных изменений препятствуя формированию хронических обструктивных изменений после завершения основного курса лечения туберкулезе [204, 205]. Таурактант следует применять у больных туберкулезом легких, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией, не ответивших положительной динамикой на лечение противотуберкулезными препаратами в течение 2-6 месяцев. Противопоказаниями являются: наличие/склонность к кровохарканию и легочным кровотечениям; синдром утечки воздуха; возраст до 18 лет.

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов (преднизолон** или дексаметазона**) в качестве адъювантной терапии при лечении пациентов с туберкулезом органов дыхания, менингитом, перикардитом [206, 207, 208, 209].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: глюкокортикоиды должны применяться по строгим показаниям у пациентов с туберкулезным менингитом, перикардитом и плевритом и при условии наличия адекватного режима химиотерапии с постепенным снижением дозы в течение 6-8 недель. 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 [4, 210].

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

Дозы лекарственных препаратов и длительность указаны в приложении А3.

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов для симптоматической

коррекции побочных реакций противотуберкулезных средств и купирования симптомов заболевания [211, 212].

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:

- *A11H* другие витаминные препараты;
- *A11DA* витамин B1;
- *A11HA02* Пиридоксин (витамин B6)
- *A16AA* аминокислоты и их производные;
- *A05AA* препараты желчных кислот;
- *A05BA* препараты для лечения заболеваний печени;
- *A02BC* ингибиторы протонного насоса;
- *A02BA* блокаторы гистаминовых H2 рецепторов;
- *A03AD* папаверин и его производные;
- *A06AD* осмотические слабительные средства;
- *A07BC* другие кишечные адсорбенты;
- *A07DA* препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта;
- *A03FA* стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта ;
- *A12CX* другие минеральные вещества;

Лекарственные препараты, влияющие на кровь и систему кроветворения:

- *B05AA* кровезаменители и препараты плазмы крови;
- *B01AB* группа гепарина;
- *B02AA* аминокислоты;
- *B03BA* витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги);
- *B03AB* пероральные препараты трехвалентного железа
- *B03AC* парентеральные препараты трехвалентного железа;
- *B05XA* растворы электролитов;

Лекарственные препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему:

- *C03CA* сульфонамиды;
- *C03DA* антагонисты альдостерона;

Лекарственные препараты, влияющие на костно-мышечную систему:

- M01AB производные уксусной кислоты и родственные соединения;
- M01AE производные пропионовой кислоты;
- M03BX другие миорелаксанты центрального действия;
- Анестетики. Анальгетики:
- N02BE анилиды;
- N06AA неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов;
- N06BX другие психостимуляторы и ноотропные препараты;

Лекарственные препараты, влияющие на дыхательную систему.

Антигистаминные средства:

- R03AC селективные бета 2- адреномиметики;
- R05CB муколитические препараты;
- R03DA ксантины;
- R06AC замещенные этилендиамины;
- R06AE производные пиперазина;
- R06AX другие антигистаминные средства системного действия;
- Иммуномодулятор:
- L03AX глутамил -цистеинил-глицин динатрия
- Противовирусное и иммуномодулирующее средство:
- –L03AB Интерферон гамма

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 [214, 1, 2], а также случаи повторных курсов противотуберкулезной терапии, начатых в субъекте/ведомстве, вне зависимости от возраста и гражданства. *Одновременно с регистрацией курса химиотерапии пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению в соответствии с действующим Порядком диспансерного наблюдения, включают (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) – это больные туберкулёзом с новым эпизодом заболевания туберкулезом [214], *ранее не болевшие туберкулёзом и не регистрировавшиеся по регистрационной группе «впервые выявленные»;*
- **рецидивы** – это больные туберкулёзом с повторным случаем заболевания [214], *при условии, что предыдущий случай заболевания завершился клиническим излечением либо самоизлечением;*
- **после неэффективного курса химиотерапии** – случаи лечения пациентов, страдающих туберкулёзом, 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** – случаи лечения пациентов, страдающих туберкулёзом, 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 ранее начатого курса лечения, на который есть соответствующая документально подтверждённая информация;

- **прочие** — случаи лечения любых других пациентов, страдающих туберкулёзом, 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 больных туберкулёзом, 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 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 посева с интервалом не менее 7 дней [330305]. 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 взятого на эпидемический учёт по поводу бактериовыделения, выявленного по результатам исследования материала, выделенного до начала лечения, получено микробиологическое подтверждение прекращения бактериовыделения [214]. Оценка результата лечения пациентов с туберкулёзом лёгких 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 регистрируют результат – «эффективный курс химиотерапии, подтверждённый 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 определённой врачебной комиссией предельной продолжительности интенсивной фазы не прекратилось бактериовыделение, подтверждённое методом микроскопии и (или) методом посева для случаев лечения лекарственно-чувствительного и 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 регистрируют 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 регистрируют один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом», в зависимости от метода, которым было зарегистрировано бактериовыделение.

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 регистрируют 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 определённой врачебной комиссией предельной длительности курса химиотерапии пациент, согласно решению врачебной комиссии, нуждается в проведении повторного курса лечения. В ФРБТ и иной документации

мониторинга туберкулёза при этом регистрируют 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 регистрируют исход «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически». При этом, если новый курс лечения не назначен, пациент подлежит, в зависимости от перспектив его дальнейшего лечения, переводу во II-A или II-BB ГДН.*

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

5. **Умер от других причин** – пациент в ходе курса химиотерапии умер не от туберкулеза. *В случае смерти пациента с сочетанием туберкулёза и болезни, вызванной ВИЧ, следует руководствоваться методическими рекомендациями по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека в статистике заболеваемости и смертности, и выбирать в качестве причины смерти болезнь, вызванную ВИЧ* [О направлении Методических рекомендаций по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] в статистике заболеваемости и смертности : утв. Министром здравоохранения Российской Федерации 28 июня 2016 года : Письмо Минздрава России от 1 июля 2016 года № 13-2/10/2-4009.

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 регистрируют через 60 дней после приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – после даты регистрации) по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов. *При этом пациент подлежит переводу во II-A или II-BB ГДН фактической датой регистрации исхода.*

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 в карте лечения выставляется по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – по*

дате регистрации), этой же датой пациент исключается из регионального сегмента ФРБТ.

7.1. Для иностранных граждан и лиц без гражданства, в отношении которых принято и не аннулировано к окончанию контрольного для мониторинга срока решение о нежелательности пребывания (проживания) данного иностранного гражданина или лица без гражданства в Российской Федерации [О порядке выезда из Российской Федерации и въезда в Российскую Федерацию : Федеральный закон от 15 августа 1996 г. № 114-ФЗ], а также депортированных иностранных граждан [О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации : Федеральный закон от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ], в случае невозможности уточнить для них окончательный исход курса химиотерапии к окончанию контрольного для мониторинга срока, наряду с исходом «Выбыл» устанавливается дополнительная причина «Депортирован». *Исход в карте лечения 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 проводят в периоды, определяемыми текущими правилами формирования учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза.

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

Основными составляющими комплексной реабилитационной помощи пациентам с туберкулезом являются медицинская реабилитация, нейропсихологическая и социально-реабилитационная работа как обязательные компоненты специализированной медицинской помощи на стационарном, амбулаторном и санаторном этапах лечения, в том числе в условиях дневного стационара.

- **Рекомендуется** проводить социально-реабилитационную работу уже с момента подтверждения диагноза, проводить весь период лечения и, по показаниям,

после клинического излечения в период диспансерного наблюдения пациента [215-218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Действующий Порядок организации медицинской реабилитации взрослых² определяет медицинскую реабилитацию как комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций организма, в том числе с применением технических средств реабилитации, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

- **Рекомендуется** для оценки реабилитационного статуса использовать данные анамнеза, наличие жалоб и клинических симптомов, данные рентгенологических и функциональных исследований в динамике, а также ряд опросников и инструментов оценки состояния и реабилитационного потенциала пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в качестве основных критериев реабилитационного потенциала рекомендуется использовать показатели оксигенации и вентиляции легких, в частности пульсоксиметрии, спирометрического критерия ОФВ1 и теста с шестиминутной ходьбой, шкалы оценки одышки, качества жизни и другие стандартизированные тесты [220-223,225].

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»

- **Рекомендуется** рассматривать возможность реабилитации пациента с заболеванием дыхательной системы во всех случаях туберкулеза легких, а также после излечения от туберкулеза у пациентов, имеющих снижение физической работоспособности, зарегистрированные респираторные симптомы, сопутствующие заболевания, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, бронхоэктазы, фиброз легких [210, 223, 224, 234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** рассматривать возможность реабилитации пациента после оперативного лечения или при наличии показаний к плановому хирургическому вмешательству по поводу туберкулеза легочной и внелегочных локализаций [243, 244, 249].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** включать в программы реабилитации пациента с заболеванием дыхательной системы для больных туберкулезом групповые и индивидуальные занятия лечебной физкультурой, включающие аэробные упражнения для тренировки выносливости [219, 223, 225], тренировку респираторных мышц [225, 226], применение методов очистки дыхательных путей [219, 223, 226, 227], а также (для больных всеми формами туберкулеза) методы лечебного питания и нутритивной коррекции [219, 223, 228, 229], психологического сопровождения, и меры социальной поддержки [230-232], обеспечивающих повышение эффективности комплексного лечения, профилактику рецидивов и обострений, а также улучшение качества жизни пациентов [233, 249, 251, 252].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Включение реабилитационных технологий в программу реабилитации больных туберкулезом должно осуществляться с учетом показаний, противопоказаний и факторов риска, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий [225, 233-235, 255].*

- **Рекомендуется** включать в комплекс реабилитационных мероприятий больных туберкулезом физиотерапевтические методы [236-244].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: к физиотерапевтическим методам относят использование аэрозольтерапии, воздействие электрических и магнитных полей крайне высокой и ультравысокой частоты (КВЧ- и УВЧ-терапия), низкоинтенсивного лазерного излучения, ультразвуковой терапии, а также электрофорез лекарственных препаратов и другие методы с подтвержденной эффективностью [22-30,42]. Выбор физических факторов для включения в комплекс лечебных мероприятий больных туберкулезом легких должен основываться на механизмах лечебного воздействия каждого из этих физических факторов с учетом особенностей течения специфического процесса (типа воспалительной реакции и фазы заболевания).

- **Рекомендуется** осуществлять проведение второго и третьего этапа реабилитации больных туберкулезом, а также клинически излеченных от туберкулеза лиц, в условиях санаторно-курортных организаций в соответствии с медицинскими показаниями для санаторно-курортного лечения взрослого населения при заболевании туберкулезом³ [215, 217, 249, 255 -257].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Проведение реабилитационных мероприятий в условиях санатория у пациентов, заверивших стационарный этап лечения, а также излеченных от туберкулеза, улучшает отдаленные результаты лечения и снижает частоту рецидивов [258, 260-262].

- **Рекомендуется** в условиях санаторно-курортных организаций продолжать основной курс комплексного лечения больных туберкулезом, направленных на полную медицинскую и трудовую реабилитацию пациентов².

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

³ Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 19 июля 1996 г. N 291 «О совершенствовании санаторно- курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом»

Комментарии: Ориентировочная продолжительность санаторно-курортного лечения больного туберкулезом составляет от 1 месяца и более², которая определяется решениями врачебной комиссии санатория.

- **Рекомендуется** проведение санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением природных лечебных ресурсов (лечебный климат) больным туберкулезом после прекращения бактериовыделения в результате проведения интенсивной фазы химиотерапии вне зависимости от наличия лекарственной устойчивости возбудителя⁴.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Медицинские противопоказания для санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением природных лечебных ресурсов включают туберкулез любой локализации в интенсивную фазу лечения при наличии бактериовыделения, подтвержденного микроскопическим или микробиологическими (культуральными) исследованиями.

Проведение комплекса реабилитационных мероприятий с применением природных лечебных факторов (климатолечение и аэротерапия, терренкур, использование питьевых минеральных вод) в условиях санаторных организаций целесообразно осуществлять в комплексе с другими методами реабилитации (лечебная физкультура, лечебное питание, в том числе кумысолечение, физиотерапия, патогенетическая терапия по показаниям) [219,249,250,258,260, 261, 263].

- **Рекомендуется** включать в комплекс реабилитационных мероприятий этиотропные и патогенетические методы коррекции коморбидной или полиморбидной патологии (бронхиальной астмы, ХОБЛ, сахарного диабета, гепатитов различной этиологии), последствий развития нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной терапии, психологические и медицинские методы лечения табачной и алкогольной зависимостей [219, 250, 253, 259-263].

⁴ Приказ Минздрава России от 27.03.2024 г. №143 н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, указанных в п.2 статьи 2.1. Федерального закона от 23 февраля 1995 г. №26-ФЗ «О природных лечебных ресурсах, лечебно – оздоровительных местностях и курортах», их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторно – курортного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов»

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В случае признания пациента инвалидом дальнейшие мероприятия по реабилитации и абилитации инвалида определяются индивидуальной программой реабилитации в соответствии с требованиями ст. 9 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 N 181-ФЗ.

- **Рекомендуется** включать в программы реабилитации пациентов образовательные программы формирования приверженности к здоровому образу жизни, групповое и индивидуальное профилактическое консультирование, санитарно-просветительскую работу, организацию школ по отказу от потребления табака [223, 249, 251, 262].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Многопрофильный образовательный компонент должен содержать в доступной для пациента форме информацию о туберкулезе и посттуберкулезных изменениях в легких, наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях дыхательных путей, пользе ежедневной физической активности, правильного питания, значимости медикаментозной терапии [16,18,37]. Рекомендуется включать в образовательные программы меры по раннему и эффективному отказу от курения и указывать на риски, связанные со злоупотреблением алкоголем, начиная с уровня первичной медико-санитарной помощи [250,253,254, 255].

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 государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

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.

В настоящее время сроки проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза осуществляются в соответствии Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 года № 190н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» утверждает новый порядок проведения профилактических медицинских осмотров населения для выявления туберкулеза.)¹⁷

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 свободы⁵;*
- 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

⁵ Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

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.

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 [264, 265, 266].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: *Необходимость проведения повторных курсов химиопрофилактики (превентивное лечение) 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)

- У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию **рекомендуется** учитывать межлекарственные взаимодействия между противотуберкулёзными и антиретровирусными препаратами. [272].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, важно учитывать лекарственные взаимодействия с противотуберкулёзными препаратами, проверять на сайте <https://www.hiv-druginteractions.org>*

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

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний [265, 266, 267].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза 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, пациентам с пневмокониозом, лицам, подвергающимся воздействию кремниевой пыли, лица из социально уязвимых слоёв населения (включая лиц без постоянного места жительства, мигрантов, лиц, находящихся в местах лишения свободы) [83, 36, 103, 268-270].*

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 [271, 265, 264, 267].

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 трансплантации костного мозга, пациентам с пневмокониозом, с наличием иммунодефицитных состояний), лицам, подвергающимся воздействию кремневой пыли, лица из социально уязвимых слоёв населения (включая лиц без постоянного места жительства, мигрантов, лиц, находящихся в местах лишения свободы) лицам повышенного риска по развитию туберкулеза тестирование необходимо проводить при первичном обращении к специалисту и далее 2 раза в год (Приложение А3) [323, 324, 325, 326, 327, 328, 329].*

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза лицам из контакта с больным туберкулезом с учетом лекарственной устойчивости возбудителя контактного лица [330].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 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, распространенные диссеминированные формы, **туберкулез внелегочной локализации**;
- 4) появление среднетяжелых, тяжелых неустраняемых побочных реакций на противотуберкулезные препараты при амбулаторном лечении независимо от бактериовыделения;
- 5) наличие сопутствующих заболеваний среднетяжелого или тяжелого течения, а также других заболеваний и состояний, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- 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.
- 10) необходимость хирургического лечения и подготовки к хирургическому лечению.

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 показаний 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 для лечения в дневном стационаре:

- 1) состояние пациента удовлетворительное, без риска развития неотложных состояний или прогрессирования основного заболевания;
- 2) тяжелые состояния, угрожающие развитием острых и неотложных состояний;
- 3) сопутствующие заболевания должны быть компенсированы или в стадии ремиссии;
- 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»);

б) пациенты должны быть привержены к 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.

Видеоконтролируемое лечение туберкулеза (далее - ВКЛ) – это контролируемый прием пациентами противотуберкулезных препаратов в домашних условиях, контроль приема препаратов осуществляется онлайн посредством связи пациента с медицинским работником (медицинская сестра, врач).

- Рекомендуется применять ВКЛ при лечении больных туберкулезом на фазе продолжения на амбулаторном этапе, в условиях дневного стационара, стационара на дому. Для больных, не представляющих эпидемиологической опасности для окружающих по решению ЦВКК, возможно проведение ВКЛ на интенсивной фазе лечения [401, 402, 403].

- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: ВКЛ не отменяет очные посещения медицинской организации пациентов полностью. Пациентам рекомендовано с периодичностью один раз в 7-10 дней или по необходимости обращаться на очный прием в медицинскую организацию.

На пациента с бактериовыделением, неоднократно нарушившего режим стационарного лечения и/или уклоняющегося от обследования, может быть подано заявление от противотуберкулезной медицинской организации в судебные органы, для решения о его недобровольной госпитализации.

В соответствии с требованиями ст. 10 Федерального закона от 18.06.2001 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» больные заразными формами туберкулеза, неоднократно нарушавшие санитарно-противоэпидемический режим, а также «умышленно уклоняющиеся от обследования в целях выявления туберкулеза или от его лечения», подлежат принудительной госпитализации в недобровольном порядке в медицинскую противотуберкулезную организацию для обязательного обследования и лечения в стационарных условиях по решению суда. Данный механизм обеспечивает соблюдение санитарно-противоэпидемического режима и защиту окружающих от распространения инфекции.

ВКЛ является технической альтернативой лечению под непосредственным наблюдением, предполагает взаимодействие пациента и медицинского работника в удаленном режиме: в записи или в формате реального времени при помощи подключенных к интернету смартфонов, планшетов или компьютеров с использованием популярных программ для проведения видеосвязи или аппаратно-программных комплексов с использованием технологий искусственного интеллекта.

Преимуществами ВКЛ являются:

- простота и доступность метода;
- исключительно высокая приверженность пациентов к ВКЛ – более 90%;
- обеспечивает регулярный ежедневный контроль медперсонала за состоянием пациента и достоверностью приема противотуберкулезных препаратов;
- повышает приверженность больных к лечению за счет приема препаратов в наиболее комфортных для пациента условиях, с сокращением транспортных расходов и экономией времени на дорогу;
- возможность интегрировать прием препаратов в обычный распорядок дня пациента и в удобное для больного время, не отвлекая от работы или учебы;
- обеспечивает профилактику и раннее выявление побочных эффектов и снижает риск их появления из-за отсутствия частых и длительных поездок на лечение.
- Для организации ВКЛ в медицинских организациях необходимо:
- разработать внутренние локальные акты по ВКЛ: инструкция по ВКЛ, опросник для медицинской сестры по мониторингу побочных эффектов препаратов и в каких случаях направить пациента на консультацию к врачу, памятка для пациента по участию в ВКЛ, форма информированного согласия, инструкция по осуществлению сеанса видеосвязи,

- обучить медицинский персонал: проведение инструктажа по работе на персональных компьютерах, планшете с программами для проведения видеосвязи или аппаратно-программными комплексами с использованием технологий искусственного интеллекта, онлайн общению, ведению сеанса связи, ознакомление с особенностями контроля за приемом препаратов, ознакомление с инструкцией по ВКЛ и опросником для контроля за состоянием пациента.
- При отборе пациентов на ВКЛ необходимо:
- оценить есть ли у больного туберкулезом или у его опекуна наличие смартфона, планшета или компьютера и текущий тарифный план, поддерживающий программное приложение, имеется ли постоянный доступ к устройству связи.
- получить от пациента письменное информированное добровольное согласие на видеоконтроль, с четким разъяснением целей и способов хранения данных. Медицинская организация обязана обеспечить конфиденциальность и защиту передаваемых данных в соответствии с требованиями российского законодательства.
- провести индивидуальный инструктаж по работе программными продуктами для проведения видеосвязи или другими приложениями.
- Во время проведения ВКЛ медсестра выполняет следующие действия:
- визуально идентифицирует пациента;
- проводит опрос пациента на наличие жалоб и состояния здоровья после предыдущего приема лекарственных препаратов;
- размещает пациента перед камерой для четкого визуального контроля перед приемом лекарственных препаратов;
- при приеме каждого лекарственного препарата предлагает пациенту называть и показывать: какой именно препарат и в какой дозе он должен принять;
- визуально убеждается, что пациент названный препарат принял внутрь;
- делает отметки в медицинской карте лечения больного туберкулезом;
- ежедневно сохраняет архив данных о сеансе видеосвязи;
- ежедневно информирует лечащих врачей о проведенном лечении и наличии жалоб или побочных эффектов, а в выходные и праздничные дни – дежурного врача. При возникновении необходимости лечащий или дежурный врач связывается с пациентом немедленно.

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 [273].

- При каждом обращении пациента с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью **рекомендуется** проводить скрининг клинических проявлений туберкулеза: кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела [273].

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 [273].

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 [273].

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 [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациентам с ВИЧ-инфекцией выбор оптимальной схемы АРТ зависит от показателей вирусной нагрузки и количества CD 8- лимфоцитов [277].

- **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 [104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Назначение противотуберкулёзных препаратов при подозрении на туберкулёз у пациентов с ВИЧ-инфекцией **рекомендуется** в случае тяжелого состояния пациента для снижения риска летального исхода [273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациентам с ВИЧ инфекцией при подозрении на туберкулёз в отсутствии достоверных маркёров специфического воспаления при тяжелом состоянии целесообразно назначать противотуберкулёзную терапию по режимам МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ в связи с более частой встречаемости 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 туберкулёза 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 [274, 275].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: Профилактика синдрома восстановления иммунной системы у лиц с туберкулезом с CD4 менее 100 клеток/мкл, которые начали ПТТ до АРТ, одновременное начало АРТ и профилактического введения #преднизолона**, может снизить риск ТБ ассоциированного СВИС на 30%. #Преднизолон** назначается в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, затем по 20 мг в сутки в течение еще двух недель, Информация о проведении химиопрофилактики пневмоцистоза и токсоплазмоза пациентам с ВИЧ инфекцией изложено в клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых». Лечение пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции схемой антиретровирусной терапии, состоящей из препаратов трех классов [276, 111].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при туберкулезе у взрослых (коды по МКБ - 10: A15-A19)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена рентгенография легких или томография легких или спиральная компьютерная томография легких	Да/Нет
2.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) или микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование плевральной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование мочи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование гнояного отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование синовиальной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование отделяемого конъюнктивы на	Да/Нет

	микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование биоптата бронхо-легочной ткани на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование желчи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование пунктата пролежня кожи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) (при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации).	
3.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов на <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>, или определение ДНК микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в моче (в том числе после массажа простаты) или молекулярно-биологическое исследование кала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или молекулярно-биологическое исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в крови или молекулярно-биологическое исследование препарата нативной подкожной жировой клетчатки или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата костной ткани или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата верхних дыхательных путей или парафинового блока на <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (микобактерий туберкулеза) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей трахеи и бронхов или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование перикардальной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей средостения/внутригрудных лимфоузлов или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или	

	молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей лимфоузла или парафинового блокана микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование для подтверждения принадлежности культуры микобактерий к <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> или нетуберкулезным микобактериям (при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации)	
4.	Выполнено направление в противотуберкулезный диспансер в 3-дневный срок для проведения дополнительного обследования пациента при подозрении на туберкулез	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при туберкулезе у взрослых (коды по МКБ - 10: A15-A19)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена рентгенография легких или томография легких или спиральная компьютерная томография легких	Да/Нет
2.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) или микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование плевральной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование мочи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование синовиальной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование отделяемого конъюнктивы на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование биоптата бронхо-легочной ткани на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование желчи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микроскопическое исследование пунктата пролежня кожи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Да/Нет

	tuberculosis) (при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации).	
3.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование пунктата пролежня кожи на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) отделяемого конъюнктивы на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование бронхо-легочной ткани на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование костной ткани на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) исследование крови на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или микробиологическое (культуральное) выявление микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в секрете простаты	Да/Нет

	или микробиологическое (культуральное) выявление микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в эякуляте (в зависимости от предполагаемой локализации).	
4.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам первого ряда на жидких питательных средах или микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам второго ряда на жидких питательных средах или микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к одному препарату включая резервные на жидких питательных средах или микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам первого ряда на плотных питательных средах или микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам второго ряда на плотных питательных средах(при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации).	Да/Нет
5	Выполнено молекулярно-биологическое исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов на <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , или определение ДНК микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в моче (в том числе после массажа простаты) или молекулярно-биологическое исследование кала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) или молекулярнобиологическое исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярнобиологическое исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в крови или молекулярнобиологическое исследование препарата нативной подкожной жировой клетчатки или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата костной ткани или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата верхних дыхательных путей или парафинового блока на <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (микобактерий туберкулеза) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей трахеи и бронхов или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-	Да/Нет

	биологическое исследование перикардialной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей средостения/внутригрудных лимфоузлов или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) методом ПЦР или молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей лимфоузла или парафинового блока на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) или молекулярнобиологическое исследование для подтверждения принадлежности культуры микобактерий к <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> или нетуберкулезным микобактериям (при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации).	
6.	Выполнено определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени к препаратам первого ряда или определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда или определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени к препаратам второго ряда или определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам второго ряда (при установлении диагноза в зависимости от предполагаемой локализации).	Да/Нет
7.	Выполнено лечение противотуберкулезными препаратами, в том числе изониазидом и рифампицином, при лекарственной чувствительности <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, в том числе клинически установленной или выполнено лечение противотуберкулезными препаратами, в том числе рифампицином и одним из препаратов группы фторхинолонов, при лекарственной устойчивости <i>Mycobacterium tuberculosis</i> к изониазиду и чувствительности к рифампицину, подтвержденной бактериологическими или молекулярно-генетическими методами, или выполнено лечение противотуберкулезными препаратами, в том числе	Да/Нет

	бедаквилином, линезолидом, при множественной и пре-широкой лекарственной устойчивости <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , в том числе клинически установленной, или выполнено лечение противотуберкулезными препаратами, в том числе бедаквилином или линезолидом, при широкой лекарственной устойчивости <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	
8.	Выполнено патогенетическое лечение с использованием одного или нескольких медикаментозных средств	Да/Нет
9.	Выполнено симптоматическое лечение для коррекции побочных реакций и/или купирования симптомов заболевания	Да/Нет
10.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении	Да/Нет

Список литературы

1. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use : Module 1 : Tuberculosis surveillance. WHO, 2024. – 85 с.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis : Module 1: Prevention : Tuberculosis preventive treatment : Second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. – 246 с.
4. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.
5. 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.
6. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains. Trends Microbiol. 2002;10:45–52 10.1016/S0966-842X(01)02277-6
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Barbier M, Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the Mycobacterium tuberculosis Complex. MicrobiolSpectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016. PMID: 27726798. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva:

2021.<https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
18. Васильева И. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2023–2024 гг. статистические материалы. В.И. Покровский , В.И. Литвинов , О.В. Ловачева, О.Л. Лазарева Туберкулезный менингит, Москва, 2005, с 243.
19. Liu, Y., Lu, J., Huang, Y., and Ma, L. (2019). Clinical spectrum of complications induced by intravesical immunotherapy of bacillus calmette-guérin for bladder cancer. *J. Oncol.* 2019, 6230409. doi: 10.1155/2019/6230409)
20. 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.
21. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
22. 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.
23. Singh P1, Saket VK2, Kachhi R. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2019 Jan1;11:38-60.
 24. Chiang C. Y. et al. Incremental yield of serial sputum examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Taiwan: Findings of a pragmatic trial // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2023. – T. 56. – №. 6. – C. 1245-1252.
 25. Solanki P. et al. Improving the diagnosis of tuberculosis: old and new laboratory tools // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2024. – №. just-accepted
 26. Beme P., Palicova F., Rüscher-Gerdes S. et al. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 system for susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2002; No 40 (1):150-154.
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. MacLean EKohli MWeber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denkinger CM, Pai M 2020. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Microbiol* 58:10.1128/jcm.01582-19.]
 32. Gandhi T. et al. One-versus two-specimen Xpert strategy to discontinue airborne isolation in suspected pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2023.]

33. Machado D, Couto I, Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. *Infect Genet Evol.* 2019 Aug;72:93-112. doi: 10.1016/j.meegid.2018.11.021. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30508687.
34. Gryadunov D, Dementieva E, Mikhailovich V, Nasedkina T, Rubina A, Savvateeva E, Fesenko E, Chudinov A, Zimenkov D, Kolchinsky A, Zasedatelev A. Gel-based microarrays in clinical diagnostics in Russia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011 Nov;11(8):839-53. doi: 10.1586/erm.11.73. PMID: 22022946.
35. Matucci T., Riccardi N., Occhineri S., Pontarelli A., Tiseo G., Falcone M., Puci M., Saderi L., Sotgiu G. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2023. – Vol. 29, No. 5. – P. 714–721. – DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.016. – Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.02.016>
36. Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., Штраух В.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории. *Туберкулез и болезни легких.* 2024;102(2):36-42. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42>
37. Nicol MP. Xpert MTB/RIF: monitoring response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med.* 2013;1(6):427-428. doi:10.1016/S2213-2600(13)70133-4
38. Kunkel A, Abel Zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.
39. 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.
40. Chiang C. Y. et al. Incremental yield of serial sputum examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Taiwan: Findings of a pragmatic trial // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* – 2023. – T. 56. – №. 6. – С. 1245-1252.
41. Zimmer A. J. et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: a systematic review and meta-analysis // *Journal of clinical microbiology.* – 2022. – T. 60. – №. 2. – С. e01859-21.

42. Heyckendorf J. et al. Tuberculosis treatment monitoring and outcome measures: new interest and new strategies //Clinical microbiology reviews. – 2022. – Т. 35. – №. 3. – С. e00227-21
43. 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.
44. 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.
45. 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
46. Heyckendorf J. et al. Tuberculosis treatment monitoring and outcome measures: new interest and new strategies //Clinical microbiology reviews. – 2022. – Т. 35. – №. 3. – С. e00227-21.
47. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG]
48. Zimmer A. J. et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: a systematic review and meta-analysis //Journal of clinical microbiology. – 2022. – Т. 60. – №. 2. – С. e01859-21.
World Health Organization et al. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational ‘how-to’; practical considerations. – World Health Organization, 2014. – №. WHO/HTM/TB/2014.1
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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..
53. 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.
54. 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.
55. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. Siddiqi S. H., Rüsch-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.
61. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization 2018
62. 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
63. 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.
64. Piccazzo R1, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May;91:32-40. doi: 10.3899/jrheum.140100.
65. Kienzl-Palma D, Prosch H. Thoracic manifestation of tuberculosis. *Radiologe*, 2016 Oct;56(10):866-873.
66. 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.
67. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745–55.
68. Сосова Н.А., Задремайлова Т.А., Коновалова Н.М., Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Самойлова А.Г. Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае // Туберкулез и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, No 3. – С. 64–70. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-64-70>
69. Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Баулин И.А. ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СПОНДИЛИТ У ВЗРОСЛЫХ(клинико-лучевые проявления). *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(10):33-37. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-33-37>

70. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В., Вишневский А.А., Ирисова Н.Р., Кафтырев А.С., Корнилова З.Х., Мушкин А.Ю., Павлова М.В., Перецманас Е.О., Трушина О.А., Хацин Д.Л.
71. Mondoni M, Repossi 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.
72. Ha Y. W. et al. Rare case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis in conjunction with tuberculosis: A case report // *Medicine.* – 2017. – Т. 96. – №. 42.
73. 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.
74. 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.
75. Полянский В. К. и др. Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении больных туберкулезом легких // *Туберкулез и социально-значимые заболевания.* – 2017. – №. 3. – С. 47-48.
76. Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без неё // *Иммунология.* - 2011. - том 32. - №3. - с.116-119;
77. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // *Пульмонология.* – 2011. - №1. – с. 60-64
78. Diel R.; Loddenkemper R. and Nienhaus A. Evidence-Based Comparison of Commercial Interferon-g Release Assays for Detecting Active TB / *Metaanalysis/ CHEST / 137 / 4 / APRIL, 2010.;*
79. Sester M., Sotgiu G., Lange C., et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):793.;

80. Lin Fan, Zhou Chen, Xiao-Hui Hao, Zhong-Yi Hu, He-Ping Xiao, Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 65, Issue 3, August 2012, Pages 456–466
81. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease / C. Leung, W. Yam, W. Yew [et al.] // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 834-840;
82. Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, Henderson DC, Nelson M, Gazzard B, Kelleher P. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Nov;150(2):238-44. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03477.x. Epub 2007 Aug 2. PMID: 17672869; PMCID: PMC2219352
83. 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.
84. 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..
85. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(1):54-61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>
86. Елисеев П.И., Детъен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С.Б., Марьяндышев А.О. ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НА СРОКИ НАЧАЛА ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ МБТ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(12):10-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17>
87. 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.

88. 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.
89. 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
90. 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.
91. Sinha R, Priya A, Ahmad A. Risk of Silico-Tuberculosis in Miners: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian J Occup Environ Med. 2023 Oct-Dec;27(4):296-302. doi: 10.4103/ijoom.ijoom_287_22. Epub 2023 Dec 30. PMID: 38390483; PMCID: PMC10880824.
92. 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
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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

98. 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.
99. 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
100. Павлова М.В., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Беляева Е.Н., Чужов А.Л. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий. *Туберкулез и болезни легких.* 2016;94(8):23-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-8-23-29>
101. Matucci T., Riccardi N., Occhineri S., Pontarelli A., Tiseo G., Falcone M., Puci M., Saderi L., Sotgiu G. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2023. – Vol. 29, No. 5. – P. 714–721. – DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.016.
102. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, Rutakingirwa MK, Tugume L, Boulware DR, Grint D, Cresswell FV. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jun 30;7(8):ofaa
103. 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
104. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
105. Эффективность применения феназида в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких / Л. А. Шовкун, Н. Э. Романцева, Е. Д. Кампос [и др.] // *Туберкулез и социально-значимые заболевания.* – 2014. – № 1-2. – С. 107-108. – EDN VOMBER.

106. Павлова М. В. и др. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий //Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – №. 8. – С. 23-29.
107. Шовкун, Л. А. Клиническая эффективность применения феназида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких / Л. А. Шовкун, Е. Д. Кампос, Н. А. Володько // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 89-90. – EDN WACAUF
108. Tuberculosis surveillance. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1. Geneva: World Health Organization, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
109. Kimuda S, Kasozi D, Namombwe S, Gakuru J, Mugabi T, Kagimu E, Rutakingirwa MK, Leon KE, Chow F, Wasserman S, Boulware DR, Cresswell FV, Bahr NC. Advancing Diagnosis and Treatment in People Living with HIV and Tuberculosis Meningitis. Curr HIV/AIDS Rep. 2023
110. 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.
111. 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 TuberculosisAntimicrob Agents Chemother. 2016 Jan; 60(1): 471–477
112. 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.
113. 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.

114. 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.
115. Цыбульская Ю.А., Грабарник А.Е., Шутихина И.В., Смердин С.В., Селюкова Н.В., Ратобыльский Г.В. Применение новых рентгеновских технологий (томосинтеза) в диагностике и оценке результатов лечения генитального туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(4):28-31. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-28-31>].
116. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, Moodliar R, Dodd M, Solodovnikova V, Liverko I, Rajaram S, Rassool M, McHugh T, Spigelman M, Moore DA, Ritmeijer K, du Cros P, Fielding K; TB-PRACTECAL team. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024 Feb;12(2):117-128. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2. Epub 2023 Nov 16. PMID: 37980911
117. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort. *Clin. Infect.*, 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006-1013.
118. Cevik M, Thompson LC, Upton C, Rolla VC, Malahleha M, Mmbaga B, Ngubane N, Abu Bakar Z, Rassool M, Variava E, Dawson R, Staples S, Lalloo U, Louw C, Conradie F, Eristavi M, Samoilova A, Skorniyakov SN, Ntinginya NE, Haraka F, Praygod G, Mayanja-Kizza H, Caoili J, Balanag V, Dalcolmo MP, McHugh T, Hunt R, Solanki P, Bateson A, Crook AM, Fabiane S, Timm J, Sun E, Spigelman M, Sloan DJ, Gillespie SH; SimpliciTB Consortium. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2024 Sep;24(9):1003-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00223-8. Epub 2024 May 17. PMID: 38768617.
119. 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.
120. 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).

121. 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
122. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, Samoilova A, Skornykova S, Tudor E, Variava E, Yablonskiy P, Everitt D, Wills GH, Sun E, Olugbosi M, Egizi E, Li M, Holsta A, Timm J, Bateson A, Crook AM, Fabiane SM, Hunt R, McHugh TD, Tweed CD, Foraida S, Mendel CM, Spigelman M; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430. PMID: 36053506; PMCID: PMC9490302
123. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoilova A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. 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 // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
124. Chandrasekaran Padmapriyadarsini, Vohra V., Bhatnagar A., Solanki R., Sridhar R., Anande L., Muthuvijayalakshmi M., Rana M.B., Jeyadeepa B., Taneja G. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases.* – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e938–e946. – DOI: 10.1093/cid/ciac528.
125. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>
126. 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.
127. 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.
128. Riccardi N, Alagna R, Sadari 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.
129. 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.
 130. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database SystRev*. 2019 Mar 20;3:CD01283
 131. Maryandyshev A, Pontali E., Tiberi S., et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *EmergInfectDis*. 2017 Oct, v.23 (10)
 132. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC InfectDis*. 2021 Sep 17;21(1):970. doi:
 133. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC InfectDis*. 2021 Sep 17;21(1):970. doi:
 134. 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.
 135. 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.
 136. Елькин А.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Ионов П.М., Алказ Д.В., Яковлев Г.А. Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2023;101(2):64-70. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70>
 137. 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.
138. 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>
 139. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. Thorac Surg Clin. 2019 Feb;29(1):1-17. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018
 140. 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.)
 141. Bagheri R. et al. Outcomes following surgery for complicated tuberculosis: analysis of 108 patients //The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2012. – C. 154-158.MLA
 142. 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
 143. 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>
 144. 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.
 145. 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
 146. Боровиков, О.В. Результаты хирургического лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением

- костно-мышечной пластики и клапанной бронхоблокации / О.В. Боровиков, А.Ю. Сурдул, Е.В. Павлова, В.Ю. Тарутин // Туберкулез и болезни легких. - 2018.- Т. 96. №12.- С.62-63.
147. Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации и остеопластических торакопластик в комплексном лечении больных фибрознокавернозным туберкулезом легких / П.Е. Зимонин, А.В. Левина, Е.А. Цеймах и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2016.- №6.- С.65-66.
 148. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present D.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, HYPERLINK <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447>.
 149. 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
 150. 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.
 151. Bhuniya S. et al. Role of therapeutic thoracentesis in tuberculous pleural effusion //Annals of thoracic medicine. – 2012. – Т. 7. – №. 4. – С. 215.MLA
 152. 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
 153. 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
 154. 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.
 155. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - №12. - P. 868-874.

156. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В., Вишневский А.А., Ирисова Н.Р., Кафтырев А.С., Корнилова З.Х., Мушкин А.Ю., Павлова М.В., Перецманас Е.О., Трушина О.А., Хашин Д.Л.; Карпушин А., Наумов Д., Вишневский А., Накаев А.
157. Туберкулезный спондилит грудопоясничной локализации: выбор оптимального метода хирургического лечения на основе систематизированного обзора литературы. Гений ортопедии. 2023;29(1):104-109. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-104-109>;
158. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.;
159. Зубиков, В. С. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О. Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.
160. Беззубов, А. А. формирование костного блока после переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом / А. А. Беззубов, И. В. Есин, Е. О. Перецманас // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № S1. – С. 235-236. – EDN KKEFMW.
161. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.
162. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.
163. Информативность чрескожной трепанобиопсии в дифференциальной диагностике ограниченных деструктивных поражений позвоночника / А. Ю.

- Мушкин, А. В. Алаторцев, Д. Б. Маламашин [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 1. – С. 62-66. – EDN OUNHIX.);
164. Этиологическая диагностика туберкулезного спондилита / Г. Г. Голка, В. В. Веснин, А. А. Олейник [и др.] // Травма. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 96-101. – DOI 10.22141/1608-1706.2.20.2019.168026. – EDN AOOTBV.
165. Zhang Z, Hao Y, Wang X, Zheng Z, Zhao X, Wang C, Zhang X, Zhang X. Минимально инвазивная хирургия паравертебрального или пояснично-поясничного абсцесса при туберкулезе позвоночника - долгосрочное ретроспективное исследование 106 случаев. Нарушение опорно-двигательного аппарата ВМС. 6 июня 2020 г.; 21(1):353. doi: 10.1186/s12891-020-03344-9. PMID: 32505204; PMCID: PMC7276089.
166. Nagashima H, Tanishima S, Tanida A. Diagnosis and management of spinal infections. J Orthop Sci. 2018 Jan;23(1):8-13. doi: 10.1016/j.jos.2017.09.016. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29066036
167. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36906088.; Qureshi MA, Khalique AB, Afzal W, Pasha IF, Aebi M. Surgical management of contiguous multilevel thoracolumbar tuberculous spondylitis. Eur Spine J. 2013 Jun;22 Suppl 4(Suppl 4):618-23. doi: 10.1007/s00586-012-2459-9. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22892706; PMCID: PMC3691415.;
168. Карпушин А., Наумов Д., Вишневский А., Накаев А. Туберкулезный спондилит грудопоясничной локализации: выбор оптимального метода хирургического лечения на основе систематизированного обзора литературы. Гений ортопедии. 2023;29(1):104-109. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-104-109>;
169. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.;
170. Zhang Z, Hao Y, Wang X, Zheng Z, Zhao X, Wang C, Zhang X, Zhang X. Минимально инвазивная хирургия паравертебрального или пояснично-поясничного абсцесса при туберкулезе позвоночника - долгосрочное ретроспективное исследование 106 случаев. Нарушение опорно-двигательного аппарата ВМС. 6 июня

- 2020 г.; 21(1):353. doi: 10.1186/s12891-020-03344-9. PMID: 32505204; PMCID: PMC7276089. Е. Ф., Чжоу Q, Фэн D.
171. Сравнение переднезаднего и заднего доступов для чрескожного катетерного дренирования туберкулезного абсцесса поясничной области. Med Sci Monit. 2017, 11 ноября;23:5374-5381. doi: 10.12659/msm.902848. PMID: 29127771; PMCID: PMC5695093).
 172. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE
 173. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О. Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.
 174. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.
 175. Хирургическое лечение прогрессирующего туберкулезного коксита с включением операции тотального эндопротезирования сустава / М. С. Сердобинцев, А. И. Бердес, А. С. Кафтырев [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 32-35. – EDN VPWLSH.
 176. Хирургия костно-суставного туберкулеза П. Г. Корнев ; Акад. мед. наук СССР. - 2-е изд., испр. и доп. - Ленинград : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1971. Ч1-3.- 890 с.
 177. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.
 178. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О.

- Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.)
179. 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.
180. 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.
181. Русаков М.А., Паршин В.Д., Елезов А.А. Современные методы эндоскопического лечения рубцовых стенозов трахеи // Проблемы туберкулеза.- 2006.- № 3.- С. 11-17.
182. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / Проблемы туберкулеза. – 2009. – №11. – С.3–8.
183. 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>
184. Баласанянц Г. С., Рузанов Д. Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона- γ при туберкулезе //Иммунология. – 2022. – Т. 43. – №. 3. – С. 343-351.
185. GeE, etal. 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
186. 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>

187. Синицин М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим -10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза)//Туб. и болезни легких. - 2010. -№ 10. -С. 3-9.
188. Синицын, М. В. Глутоксим® в хирургическом лечении больных туберкулезом легких / М. В. Синицын, И. В. Богадельникова // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 5. С. — 17–20.
189. 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
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Корецкая Н.М. Клиника, диагностика и лечение остропрогрессирующего туберкулеза. Медицина в Кузбассе, 2010, (4): 6-12 <https://cyberleninka.ru/article/n/klinika-diagnostika-i-lechenie-ostroprogressiruyuschego-tuberkuleza>
194. Хурсанова Д.Х. Проведение гипсенсibilизации при лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких/Д.Х. Хурсанова, О.Ю. Мухитдинова, Н.В. Медведева. - Текст: непосредственный//Молодой ученый. - 2017. - N 38 (172). - С. 45 - 47. - URL: <https://moluch.ru/archive/172/45708/>
195. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(4):58-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

196. Жемков В.Ф. и др. Использование природного лёгочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза лёгких. Туберкулез и болезни легких, 2013, №2, стр. 18-22.
197. 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.
198. 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.
199. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть 1) // Общая реаниматология. – 2014 – Т. 10 – №. 4
200. Павленко Е.П., Рачина Н.В., Елифанова С.В. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев. Медицинский совет. 2022;16(23):118–124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-118-124>
201. Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В., Багдасарян Т.Р., Глотов А.А. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, No 4. – С. 70–77. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77>
202. Foreman M.G., Kong X., DeMeo D.L., Pillai S.G., Hersh C.P., Bakke P. et al. Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;44(3):316–322. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0360OC>.
203. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. Front Med. 2018;(5):18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>
204. Сулейманова А. М., Куличенко Т. В. Безопасность применения коротких курсов глюкокортикостероидов: обзор литературы // Фарматека. – 2017. – Т. 11. – №. 344. – С. 6-13.
205. Sang J, Motes A, Nugent K. The Use of Corticosteroids in Patients With Pleural and Pericardial Tuberculosis. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2025 Mar

- 7;15(2):35-47. doi: 10.55729/2000-9666.1453. PMID: 40309295; PMCID: PMC12039331.
206. Kumaravelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis.* 1994;75(3):203–7. doi:10.1016/0962–8479(94)90009–4.
 207. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1741–51. doi:10.1056/NEJMoa040573.
 208. 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-tuberkuloze-i-sistema-interferona-gamma> (дата обращения: 03.08.2023).
 209. Кучерявый Ю. А. Поджелудочная железа и туберкулез. Насколько очевидна взаимосвязь?. *Consilium Medicum*, 42, 2011.
 210. 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
 211. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs.* 2010 Aug;24(8):655-67. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000. PMID: 20658798; Arnold T Mafukidze, Marianne Calnan, Jennifer Furin, Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, Volume 2, 2016, Pages 5-11, ISSN 2405-5794, <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2015.11.002>
 212. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use : Module 1 : Tuberculosis surveillance. WHO, 2024. – 85 с.
 213. Актуальные вопросы реабилитационной помощи в амбулаторной фтизиатрии / Н. В. Корнева, И. А. Божков, О. Н. Владимирова и др. // Таврический медико-биологический вестник. 2022; 25(1): 83-96.

214. Чушкин М.И., Стручков П.В., Отс О.Н., Карпина Н.Л. Реабилитация больных с туберкулезом легких и посттуберкулезными изменениями. Клиническая медицина. 2022;100(2–3): 91–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-91-96>
215. Сираева Т.В., Комиссарова О.Г., Романов В.В. Организационные аспекты медицинской реабилитации больных туберкулёзом органов дыхания. Acta biomedica scientifica. 2024; 9(1): 192-202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.19.
216. Математическая модель медицинской реабилитации больных с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2019;4:75–76.
217. Mahler B., Croitoru A. Pulmonary rehabilitation and tuberculosis: a new approach for an old disease. Pneumologia. 2019;68:107–113. doi:10.2478/pneum-2019-0024-68-2019-107-113.
218. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шамалов Н.А., Бодрова Р.А., Шмонин А.А., Суворов А.Ю., и др. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018; 3(85): 14-20.
219. Пьянзова Т.В., Васильева И.А., Джангильдин Ю.Т. Оценка функциональных ограничений у пациентов фтизиатрического профиля при тяжелом течении заболевания. Туберкулез и болезни легких. 2020; 3(98): 37-44. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-37-44>
220. Чушкин М.И. и др. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких //Медицинский альянс. – 2021. – №. 4.
221. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N. et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021; 25(10): 797-813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425.
222. Marcela Muñoz-Torrico et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? Jornal Brasileiro de Pneumologia.2016;42(5):374–385.
223. Чушкин М. И., Попова Л. А., Мандрыкин С. Ю., Карпина Н. Л. Использование нагрузочных тестов и физических тренировок в легочной

- реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021;98(1):64-70.
224. Мартынов А. И. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Национальные клинические рекомендации: пульмонология. Терапия. 2019; 5 (приложение): 101-152.
 225. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017. PMID: 28889110.
 226. Cederholm T, Jensen GL, Gonzalez MC. et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30181091.
 227. Onno W. Akkerman. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 92:10–14. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.029.
 228. Петунова С. А. Психологические факторы комплаентности больных туберкулезом //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3. – С. 78-78.
 229. Казенный Б. Я., Киселева Ю. Ю. Использование мер социальной поддержки больных туберкулезом в условиях измененных организационных подходов к лечению //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – №. 2. – С. 39-40.
 230. Гурьева Т. И., Меньшикова Л. И. Социальная поддержка как фактор повышения приверженности к лечению больных туберкулезом //Психология и социальная работа в современном здравоохранении. – 2019. – С. 59-62.
 231. Комиссарова О.Г., Сираева Т.В., Чумоватов Н.В., Романов В.В. Применение реабилитационных программ в комплексном лечении больного с распространенным туберкулезом легких и ШЛУ возбудителя. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(2):89-97, <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-2-89-97>.
 232. Nightingale R, Carlin F, Meghji J. et al. Post-TB health and wellbeing. Int J Tuberc Lung Dis. 2023; 27(4): 248-283. doi: 10.5588/ijtld.22.0514

233. Singh SK, Naaraayan A, Acharya P, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Lung Impairment from Pulmonary Tuberculosis. *Cureus*. 2018; 10(11): 3664. doi: 10.7759/cureus.3664.
234. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Сираева Т.В. Роль физиотерапевтических методов в повышении эффективности лечения больных туберкулезом легких. *Вестник ЦНИИТ*, 2023, Том 7, №3 (24), с. 18–30. DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-18-30.
235. Старшинова А. А. и др. Эффективность комплексного лечения с применением ингаляционной терапии у больных туберкулезом легких с поражением бронхов и с различным спектром чувствительности микобактерий // *Медицинский Альянс*. – 2019. – №. 3. doi: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-28-36
236. Карпов А.В., Даниловских М.Г., Карпов Д.С. и др. Магнитно-лазерное спектр-модулированное излучение как один из физиотерапевтических методов в комплексном лечении туберкулеза легких. *Медицинский альянс*. 2017;(1):54-58. EDN: <https://elibrary.ru/YTDNFZ>.
237. Пильник Г.В., Ханин А.Л., Башева С.А. Результаты краткосрочного и долгосрочного лечения деструктивного туберкулеза легких с применением комплексной физиотерапии. *Бюллетень современной клинической медицины*. 2017;10(3):38-43. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).38-43.
238. Григорьев Ю.Г. Антифиброзная электромагнитная и лазерная терапия в фтизиатрии. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(4):68-77. (На русск. яз.). EDN: <https://elibrary.ru/GVNFOY>.
239. Москвин С.В., Агасаров Л.Г. Лазерная акупунктура: 35 лет успешного применения в России (обзор литературы). *J Lasers Med Sci*. 2020;11(4):381-389. DOI: 10.34172/jlms.2020.61.
240. Сутягина Д.А., Шпрыков А.С., Павлунин А.В. Комплексная терапия инфильтративного туберкулеза легких с применением низкоинтенсивного лазерного излучения: особенности динамики цитокинов, эффективность лечения. *Журнал «Новые медицинские технологии»*. 2019;13(1):193-199. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-102-104.
241. Алиев В.К., Ибряев А.С., Тарасов Р.В., Асоян Г.А., Никитина Н.М. Хирургическое лечение пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с

- широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя после внутривенного лазерного облучения крови в предоперационном периоде. Бюллетень ЦНИИТ. 2019;(S1):106-107. (На русск. яз.). DOI: 10.7868/S2587667819050558.
242. Сираева Т.В., Буракова М.В., Комиссарова О.Г. и др. Последовательное применение методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких: клинические наблюдения. Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, No 3. С. 108–119. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.108>. EDN: <https://elibrary.ru/JFLWGD>
 244. Баласанянц Г. С., Божков И. А., Бучкина Н. Н. и др. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе. Кубанский научный медицинский вестник. 2020;27(6):94–108.
 245. Катичева А. В., Браженко Н. А., Браженко О. Н. и др. Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, - актуальная проблема фтизиатрии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020;1(69):185–190.
 246. Аскарова Р. И., Отажонов Ш. З. Туберкулез на фоне сопутствующей патологии. European Science. 2020;3(52):106–108.
 247. Гришин М. Н., Аухадиев Н. Н., Корчагина Е. О., Зайцев Ю. А. Значение санаторного этапа лечения в реабилитации больных туберкулезом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-sanatornogo-etapa-lecheniya-v-reabilitatsii-bolnyh-tuberkulezom> (дата обращения: 26.05.2025).
 248. Кузьмичева Н. В. и др. Программа отказа от табакокурения санатория «Плес» // Медицинский альянс. – 2015. – №. 4.
 249. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C. et al.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
 250. Ando M, Mori A, Esaki H. et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. Chest. 2003 Jun;123(6):1988-95. doi: 10.1378/chest.123.6.1988. PMID: 12796179.

251. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. A guide for tuberculosis patients to quit smoking 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112834/9789241506922_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
252. Imtiaz S, et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J.* 2017;50(1) doi: 10.1183/13993003.00216-2017. 1700216.
253. Баласанянц Г.С. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научно-практический журнал. – СПб, 2013 – N 4 – стр. 79-83.
254. Баласанянц Г.С., Абдрахманова С.З., Гильмутдинова Л.Т., Фархшатов И.Р. Субъективная оценка дыхания у пациентов с посттуберкулезными изменениями, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 2. С. 27–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD6269407>.
255. Новые методики магнитотерапии в санаторно-курортном лечении больных очаговым туберкулезом легких / А.С. Кайсинова, Д.Ю. Гербекова, Т.И. Морозова, Б.А. Гусова // Физиотерапевт. – 2020. – № 2. – С. 44-51.
256. Закирова З.М. Опыт организации лечения больных активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью на санаторном этапе / З.М. Закирова // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 40-46.
257. Гербекова Д. Ю. Обоснование к применению минеральных вод Тебердинского месторождения в лечении больных очаговым туберкулезом легких / Д. Ю. Гербекова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 227-230.
258. Юсупалиева М.М. Санаторно-курортное лечение остаточных посттуберкулезных изменений в легких / М. М. Юсупалиева, Д. С. Чудинова, И. А. Мазикова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 86-95.
259. Умирзакова А. Санаторно-курортное лечение больных с неактивными туберкулезными процессами легких / А. Умирзакова, М. Егинбаева, А. Имашев // Научное образование. – 2021. – № 2(11). – С. 77-79.

260. Alene K.A. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis./ K.A. Alene. [et al.]// BMC Med. - 2021. - Vol. 19, N 1. - P. 203 <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02063-9>
261. Байчорова, Л. Х. Медицинская реабилитация больных туберкулезом легких на курорте Теберда / Л. Х. Байчорова, Д. Ю. Гербекова // Медицинский альянс. – 2014. – № 4. – С. 28-30. – EDN UKBZPD.
262. 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 InfectDis. 2017; 17:265. [PMID: 28399802] doi:10.1186/s12879-017-2377-x-199
263. 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
264. 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
265. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 2024
266. Shen D. et al. Tuberculosis infection prevalence and treatment completion among refugees in the United States. Int J Infect Dis. 2025;151:107361. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107361
267. Marx FM. et al. Targeting screening and treatment for latent tuberculosis infection towards asylum seekers from high-incidence countries – a model-based cost-effectiveness analysis. BMC Public Health. 2021;21:2172. DOI: 10.1186/s12889-021-12142-4
268. Marks S. et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis Among People Experiencing Homelessness in the United States: Current Recommendations // Public Health Reports. 2023. Vol. 138, No. 6. P. 896–907. DOI: 10.1177/00333549221148173.
269. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010
270. Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш., Сапиева Ж. А., Трусов А. А., Мусабекова Г. А., Касымбекова С. Ж., Ракишева А. С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по

- данным Республики Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, No 1. – С. 17-26. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>
271. 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.
 272. 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.
 273. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO, 2018.
 274. Prasad K., Singh M. B., Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №. 4.
 275. Poizot-Martin I., Allavena C., Delpierre C. и др. First-line cART regimen impacts the course of CD8+ T-cell counts in HIV-infected patients that achieve sustained undetectable viral load // Medicine. — 2016. — Vol.95, №41. — Article e5087. — DOI: 10.1097/MD.0000000000005087.
 276. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis- rapid diagnostics for tuberculosis detection. Third edition, 2024.
 277. World Health Organization policy statement, critical concentrations for pretomanid and cycloserine. Geneva, 2024
 278. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2016;62:523–4 (<https://doi.org/10.1093/cid/civ921>).
 279. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwardia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e00913–19 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19>).
 280. Borodulin BE., Yakovleva EV., Borodulina EA, Komissarova OG. Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs in its treatment.

- Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196
281. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3244–53 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>).
 282. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90:375–92 (<https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>).
 283. 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
 284. 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.
 285. 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
 286. Simanjuntak AM, Daenansya R, Aflandhanti PM, Yovi I, Suyanto S, Anggraini D, Rosdiana D. Efficacy of pretomanid-containing regimens for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Narra J.* 2023;3(3):e402. doi: 10.52225/narra.v3i3
 287. Gils T, Lynen L, de Jong BC, Van Deun A, Decroo T. Pretomanid for tuberculosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan;28(1):31-42. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.007
 288. 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).
289. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Apr;22(2):167-73. doi: 10.1097/qco.0b013e3283229fab. PMID: 19283912.
 290. 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
 291. 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
 292. 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
 293. 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
 294. 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
 295. 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
 296. 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.

297. 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
298. 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.
299. Абулкасимов С. П., Парпиева, Н. Н., Пулатов, Ж. А., Холбоев, Э. Н. Эффективность новых режимов лечения туберкулеза широкой лекарственной устойчивостью. Вестник, 61, 2021.
300. Родина О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2021;9(1):77-91. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-1-77-91>
301. Иванова Д.А., Борисов С.Е. ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПОДОЖДАТЬ?: ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(2):47-54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54>.
302. Яблонский П. К. и др. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) //Медицинский альянс. – 2014. – Т. 2. – №. 3
303. Гиллер Д.Б., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Шилова М.В., Ратобыльский Г.В., Имагожев Я.Г., Нематов О.Н., Шехтер А.И. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9. № 3. С. 209-214.
304. Pan Afr Med J. 2016 May 9;24:26. doi: 10.11604/pamj.2016.24.26.8675. eCollection 2016.[Tuberculous pyopneumothorax: about 18 cases].
305. [Article in French] Hicham S1, Hanane el O1, Hicham J1, Ismaïl R1, Ahmed A1.J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):52-60. Do i: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.34.Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion.
306. Xiong Y1, Gao X1, Zhu H1, Ding C1, Wang J1.Rev Pneumol Clin. 2006 Feb;62(1):13-8. [Tuberculous pneumothorax. Retrospective study of 23 cases in Tunisia]. [Article in French] Mezghani S1, Abdelghani A, Njima H, Hayouni A, Garrouche A, Klabi N, Benzarti M, Jerry M.

307. Klin Khir. 2013 Aug;(8):48-53.[Experience of various parietal pleurectomies with decortication of lungs in pleural lesions]. Opanasenko MS, Kalenychenko MI, Tereshkovych OV, Konik BM, Demus RS, Siryk OO, Kshanovskyi OE, Levanda LI, Obrems'ka OK, Kononenko VA.
308. Баженов А. В. и др. Пути повышения эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя //Медицинский Альянс. – 2023. – Т. 11. – №. 3.
309. Полянский С. В. и др. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ //ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ СЛУЖБА СЕГОДНЯ, ЕЕ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ. – 2021. – С. 44-48.
310. Полянский С. В. и др. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ ПРИ ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫХ ЭМПИЕМАХ И ОСТАТОЧНЫХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ПОЛОСТЯХ С БРОНХО-ПЛЕВРАЛЬНЫМ СВИЩОМ //ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ СЛУЖБА СЕГОДНЯ, ЕЕ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ. – 2021. – С. 48-53.
311. Багиров М.А., Токаев К.В., Садовникова С.С., Токаев Т.К. Эффективность этапной хирургической тактики с применением трансстеральной окклюзии главного бронха у больных эмпиемой плевры с бронхиальным свищом. Туберкулез и болезни легких. 2015;(6):20-21.
312. Багиров, К. Токаев., Т.Токаев, С.Садовникова, Е. Красникова, А. Ибриев, В. Алиев Этапная плевропневмонэктомия у больного с прогрессирующим осложненным фиброзно- кавернозным туберкулезом лёгкого Врач, №2,2016-С.23-27 М.
313. Article in French] Hicham S1, Hanane el O1, Hicham J1, Ismaïl R1, Ahmed A1.J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):52-60. Do i: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.34.
314. Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion, Xiong Y1, Gao X1, Zhu H1, Ding C1, Wang J1.Rev Pneumol Clin. 2006 Feb;62(1):13-8.
315. Багиров М.А., Токаев К.В., Садовникова С.С., Токаев Т.К. Эффективность этапной хирургической тактики с применением трансстеральной окклюзии

- главного бронха у больных эмпиемой плевры с бронхиальным свищом. Туберкулез и болезни легких. 2015;(6):20-21
316. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИОННЫХ И КОЛЛАПСОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г. Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96. № 12. С. 34-42
 317. Перецманас Е.О., Беззубов А.А., Николаев Н.Н., Чумаков В.А., Голубенков И.В. Опыт хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока. Туберкулез и болезни легких. 2024;102(5):58-63. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-58-63>
 318. Якимова Анна Валентиновна, Шкурупий Вячеслав Алексеевич. Беременность и роды у больных туберкулезом органов дыхания женщин: особенности развития и исход // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-rody-u-bolnyh-tuberkulezom-organov-dyhaniya-zhenschin-osobennosti-razvitiya-i-ishod> (дата обращения: 21.05.2025)
 319. Bereda G. Management of tuberculosis during pregnancy: first line anti-tuberculosis drug // Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 40–42. – DOI: 10.15406/jlpr.2022.09.00277.
 320. To KW, Zhang R, Lee SS. Is the new tuberculous antigen-based skin test ready for use as an alternative to tuberculin skin test/interferon-gamma release assay for tuberculous diagnosis? A narrative review // International Journal of Infectious Diseases. 2024. Vol. 141S. P. 106992. DOI:10.1016/j.ijid.2024.106992.
 321. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SN, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1336-45. doi: 10.1183/09031936.00054709. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19840970.
 322. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. PLoS Med. 2010 Dec 21;7(12):e1000381. doi: 10.1371/journal.pmed.1000381. PMID: 21203587; PMCID: PMC3006353.
 323. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 May;11(5):474-84. PMID: 17439668.

324. Bruno, Didier. "Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology." *Clinical Infectious Diseases*, Oxford University Press (OUP), 2009.
325. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Epidemiol Infect.* 2014 Jan;142(1):191-9. doi: 10.1017/S0950268813000551. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23510593; PMCID: PMC9152608.
326. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, Hawlader DH, Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 11;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2. Erratum in: *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 20;21(1):86. doi: 10.1186/s12879-021-05799-0. PMID: 33430786; PMCID: PMC7802168.
327. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013 Jan;41(1):140-56. doi: 10.1183/09031936.00070812. Epub 2012 Aug 30. Erratum in: *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):578. doi: 10.1183/13993003.50708-2012. PMID: 22936710; PMCID: PMC3533588.
328. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, Lindeborg MM, Becerra MC, Yuen CM. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 15;73(2):250-263. doi: 10.1093/cid/ciaa613. PMID: 32448887; PMCID: PMC8427728.
329. Baluku, J.B., Katuramu, R., Naloka, J. et al. Multidisciplinary management of difficult-to-treat drug resistant tuberculosis: a review of cases presented to the national consilium in Uganda. *BMC Pulm Med* 21, 220 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01597-1> ;
330. Jarde A, Siqueira N, Afaq S, Naz F, Irfan M, Tufail P, Aslam F, Todowede O, Rakhshanda S, Khalid H, Lin Y, Bierman O, Elsony A, Elseiy H, Siddiqi N, Siddiqi K. Addressing TB multimorbidity in policy and practice: An exploratory survey of TB providers in 27 high-TB burden countries. *PLOS Glob Public Health.* 2022 Dec

- 7;2(12):e0001205. doi: 10.1371/journal.pgph.0001205. Erratum in: PLOS Glob Public Health. 2023 Jul 12;3(7):e0002186. doi: 10.1371/journal.pgph.0002186. PMID: 36962813; PMCID: PMC10022227.
331. Старшинова А.А., Васильева И.А., Соколина И.А., Куртюмов А.В., Яблонский П.К. Применение современных иммунологических методов диагностики туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 63–69. – DOI: 10.22625/2072-6732-2015-7-3-63-69.
332. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. 2015;7(3):126-130. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-3-126-130>
333. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Докторова Н.П., Бородулин Б.Е., Калашникова Е.В. Возможности методики Enzyme-Linked Immunospot Assay (ELISPOT) в проведении противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-серопозитивных лиц. Иммунология. 2021; 42 (5): 536–544. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-536-544>

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. Галкин Владимир Борисович — к.м.н., конфликта интересов нет. Член национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

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

26. Каминский Григорий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
27. Кончугова Татьяна Венедиктовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет.
28. 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;
29. Лобанов Андрей Александрович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества, Российской ассоциации мануальной медицины;
30. Ловачева Ольга Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
31. Мазус Алексей Израйлевич – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Национальная вирусологическая ассоциация»;
32. 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»;
33. Мордык Анна Владимировна - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

34. Морозова Татьяна Ивановна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
35. Мотус Игорь Яковлевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
36. Никитин Михаил Владимирович - д.м.н., д.э.н., конфликта интересов нет;
37. Панова Анна Евгеньевна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
38. Пантелеев Александр Михайлович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
39. Паролина Любовь Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
40. Перегудова Алла Борисовна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
41. Перецманас Евгений Оркович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

42. Попов Андрей Иванович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
43. Романова Мария Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
44. Самойлова Анастасия Геннадьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
45. Синицын Михаил Валерьевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
46. Скорняков Сергей Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
47. Смердин Сергей Викторович – профессор, д.м.н, конфликта интересов нет.
48. Стерликов Сергей Александрович — д.м.н., Конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
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. Черноусова Лариса Николаевна - профессор, д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
53. Яблонский Петр Казимирович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
54. Яковлев Максим Юрьевич - д.м.н., конфликта интересов нет.
55. Клевно Надежда Ивановна — д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
56. Комиссарова Оксана Геннадьевна — д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
57. Овсянкина Елена Сергеевна профессор - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
58. Губкина Марина Федоровна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
59. Слогоцкая Людмила Владимировна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
60. Гармаш Юлия Юрьевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
61. Умпелева Татьяна Валерьевна - к.б.н., конфликта интересов нет.
62. Эргешов Атаджан Эргешович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

63. Смирнова Татьяна Геннадьевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
64. Андреевская Софья Николаевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
65. Ларионова Елена Евгеньевна - к.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
66. Гусельникова Елена Петровна - конфликта интересов нет.
67. Сафонова Светлана Григорьевна - д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
68. Зюзя Юлия Рашидовна – к.м.н., конфликта интересов нет.
69. Винокурова Мария Константиновна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
70. Крук Евгений Александрович - Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
71. Одинцов Виталий Евгеньевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
72. Оганезова Гульнара Саидовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
73. Сидорова Ирина Алексеевна - конфликта интересов нет.
74. Плоткин Дмитрий Владимирович - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет.
75. Карпина Наталья Леонидовна - к.м.н., конфликта интересов нет.
76. Сивокозов Илья Владимирович - к.м.н., конфликта интересов нет.
77. Шабалина Ирина Юрьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

78. Склюев Сергей Валерьевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
79. Чотчаев Радмир Махтиевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
80. Никишова Елена Ильинична - д.м.н., конфликта интересов нет.
81. Мохирева Людмила Викентьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
82. Ладью Роман Сергеевич - конфликта интересов нет.
83. Аветисян Армен Оникович - к.м.н., конфликта интересов нет.
84. Багиров Мамед Адилович - д.м.н., конфликта интересов нет.
85. Бояркин Григорий Михайлович - к.м.н., конфликта интересов нет.
86. Гиллер Дмитрий Борисович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
87. Красникова Елена Вадимовна - д.м.н., конфликта интересов нет.
88. Скворцов Дмитрий Анатольевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
89. Шовкун Людмила Анатольевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
90. Котова Евгения Александровна - к.м.н., конфликта интересов нет.
91. Сираева Татьяна Васильевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
92. Фархшатов Ильдус Рафкатович - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
93. Кобесов Николай Викторович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

94. Кирьянова Елена Витальевна - конфликта интересов нет. Член
Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»
95. Бородина Наталия Юрьевна - конфликта интересов нет. Член
Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»

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.
5. врачи-медицинские микробиологи;
6. биологи;
7. врачи клинической лабораторной диагностики

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. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. n 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок.

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 Министерства здравоохранения РФ от 27 марта 2024 г. n 143н об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, указанных в пункте 2 статьи 2.1 федерального закона от 23 февраля 1995 г. n 26-фз "о природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах", их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2004 г. n 50 о введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза. Разъяснения по вопросу регистрации впервые выявленных случаев заболевания туберкулёзом и порядке ведения учётной и отчётной документации мониторинга.

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 года № 190 н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» утверждает новый порядок проведения профилактических медицинских осмотров населения для выявления туберкулеза.

17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»

18. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 19 июля 1996 г. N 291 «О совершенствовании санаторно- курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом»

19. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

20. О порядке выезда из Российской Федерации и въезда в Российскую Федерацию : Федеральный закон от 15 августа 1996 г. № 114-ФЗ

21. О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации : Федеральный закон от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ

22. О направлении Методических рекомендаций по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] в статистике заболеваемости и смертности : утв. Министром здравоохранения Российской Федерации 28 июня 2016 года : Письмо Минздрава России от 1 июля 2016 года № 13-2/10/2-4009.

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-биологические методы, позволяющие выявить и идентифицировать возбудитель ТБ, а также определить спектр ПТП, 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 [275, 278, 279].

	Классификация ВОЗ	Препараты	ЛЙ	7Н10	7Н11	ВАСТЕС MGIT
Препараты для лечения ТБ с возбудителем, чувствительным к антибактериальным Препаратам		Изониазид	0,2	0,2	0,2	0,1
		Рифампицин	40,0	0,5	1,0	0,5
		Этамбутол	2,0	5,0	7,5	5,0
		Пиразинамид	—	—	—	100,0
		стрептомицин	4,0	2,0	2,0	1,0
Приоритетные препараты для лечения МЛУ ТБ	Группа 'А'	Левифлоксацин	2,0	1,0	—	1,0
		моксифлоксацин (КК)	1,0	0,5	0,5	0,25
		моксифлоксацин (КП)	—	2,0	—	1,0
		Бедаквилин	—	—	0,25	1,0
		Линезолид	—	1,0	1,0	1,0
	Группа 'В'	Циклосерин	—	—	—	16
		Клофазимин	—	—	—	1,0
	Группа 'С'	Деламанид	—	—	0,016	0,06
		Амикацин	30,0	2,0	—	1,0
		Этионамид	40,0	5,0	10,0	5,0
		Протионамид	40,0	—	—	2,5

	Аминосалициловая кислота (ПАСК)	—	—	—	—
Препараты вне групп	претоманид	-	-	-	0,5
					2
Инъекционные препараты, исключенные из классификации ВОЗ	Канамицин	30,0	4,0	—	2,5
	Капреомицин	40,0	4,0	—	2,5

*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 пиразинамида** несколько слабее, однако важным преимуществом этого препарата является сохранение активности в кислой среде казеоза. Рифампицин** и пиразинамид** обладают выраженным гепатотоксическим действием. Этамбутол** подавляет размножение МБТ и некоторых нетуберкулезных микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Комбинация изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** высокоэффективна для пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом.

Применение изониазида** в высоких дозах для лечения пациентов с резистентностью возбудителя к этому препарату оправдано лишь при отсутствии в ДНК МБТ мутаций в гене katG, что наблюдается крайне редко – лишь у каждой двадцатой микобактерии, резистентной к изониазиду**.

Высокие дозы изониазида** и пиразинамида** также могут достигать терапевтических уровней в спинномозговой жидкости, и они могут быть полезны, если штаммы чувствительны [280, 281].

Этамбутол** плохо проникают в ЦНС, на него не следует рассчитывать как на эффективные средства при менингите [280, 281].

Изоникотиноилгидразин железа сульфат – противотуберкулезный препарат. Активен в отношении микобактерий туберкулеза. В основе фармакологического действия препарата лежит модификация молекулы изониазида путем комплексообразования с железом. Препарат является малотоксичным препаратом, при применении которого не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования. Не оказывает влияния на ЦНС, не обладает иммунотоксическим и аллергизирующим действием. Кроме того, комплексный препарат, включающий железо, обладает профилактическим и лечебным действием в случае железодефицита [109, 282]. Пиразинамид** и этамбутол** могут быть компонентами схем терапии пациентов с МЛУ ТБ при подтвержденной чувствительности возбудителя к этим препаратам.

Фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин**, спарфлоксацин**, #моксифлоксацин**) включаются в режим химиотерапии пациентов с МЛУ ТБ в связи с их бактерицидным действием на МБТ. #Моксифлоксацин** и спарфлоксацин** чаще 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 распространения 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

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 состояния пациента, однако распространение туберкулезной инфекции пациентом при этом продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общеврачебной практике. Левофлоксацин** и #моксифлоксацин** хорошо проникают в ЦНС [283, 284].

Бедаквилин** – представитель класса диарилхинолинов, является относительно 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. Существует мало данных о проникновении бедаквилина** в ЦНС [280, 281].

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. Линезолид** хорошо проникает в ЦНС [283, 284].

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. #Амикацин** и стрептомицин** проникают в ЦНС только при наличии воспаления мозговых оболочек [280, 281].

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 нейropsychические 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. Циклосерин** и теризидон** хорошо проникают в ЦНС [283, 284].

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 [285]. Существует мало данных о проникновении деламанида ** в ЦНС [280, 281].

#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 объяснить через его мембранно-направленную активность. Функционирование внутриклеточного окислительно-восстановительного цикла ведет к образованию активных форм кислорода, супероксида перекиси водорода. Взаимодействие #клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, следовательно, 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 [127, 286, 287]. В литературе описаны случаи перекрестной устойчивости с бедаквилином. Существует мало данных о проникновении #клофазимина в ЦНС [280, 281].

Претоманид – противотуберкулезный препарат, который относится к классу бициклических нитроимидазолов. Основные фармакологические механизмы действия связаны с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — миколовых кислот, а также с блокадой клеточного дыхания за счет повышения уровня оксида азота. Обладает бактерицидной активностью в отношении статических и реплицирующихся микобактерий. Препарат обладает анаэробной активностью. Преобразуется в биологически активные формы с помощью мембранного белка (пролекарство). Препарат демонстрирует высокую минимальную подавляющую концентрацию (МПК) как для чувствительных к препарату (0,015–0,25 мкг/мл), так и для устойчивых штаммов (0,03–0,53 мкг/мл). Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте; биодоступность повышается при условии употребления лекарства во время приема высококалорийной пищи. Связывание претоманида с белками плазмы составляет около 86,4%. В среднем около 53% дозы выводится с мочой. Примерно 38% дозы выводится с калом. В соответствии с доказательной базой (данными многоцентровых рандомизированных клинических исследований и мета-анализов) препарат рекомендуется как часть комбинированной схемы с бедаквилином и линезолидом для лечения взрослых с туберкулезом легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Имеются указания на повышение риска гепатотоксических реакций на фоне применения препарата, что требует мониторинга ферментов печени и билирубина; также требуется мониторинг интервала QT, проявлений миелосупрессии и периферической полинейропатии [279, 288, 289].

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

#амоксциллин+[клавулановую кислоту]** из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч.
#Имипенем + циластатин**хорошо проникает в ЦНС [283, 284].

Теоамиды в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ при их применении, но при наличии в ДНК МБТ мутаций в гене *inhA* теоамиды 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 теоамидов в схемах терапии снижается. Этионамид** и протионамид** хорошо проникают в ЦНС [283, 284].

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. Аминосалициловая кислота** плохо проникает в ЦНС, на него не следует рассчитывать как на эффективное средство при менингите [280, 281].

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим ПТП. Возможна перекрестная устойчивость с теоамидами. 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 #камикацину**. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами, канамицином** и стрептомицином** обычно низкая. Кроме того, выделенные у пациентов 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 тиамидам
Рифабутин**, рифапентин	Рифампицин** и рифабутин**/рифапентин имеют высокую перекрестную резистентность
Этионамид**, Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность Возможна перекрестная резистентность с тиауреидоиминометилпиридиния перхлоратом**.
Аминогликозиды и полипептид	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в <i>rps</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**.
Клофазимин	Низкоуровневая перекрестная резистентность к бедаквилину связанная с мутациями в <i>Rv0678</i> и усилением экспрессии <i>MmpL5</i>
Претоманид	Выявлены пять генов, которые считаются ответственными за перекрестную лекарственную устойчивость к претоманиду и деламаниду: <i>ddn</i> , <i>fgd1</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i> , <i>fbiC</i> .

Кратность применения и суточные дозы препаратов. Суточные дозы ПТП – изониазида**, рифампицина**, рифабутина**, рифапентина, этамбутола**, канамицина**, #амикацина**, капреомицина**, левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, спарфлоксацина**, бедаквилина**, #клофазимицина, линезолида**, претоманида – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пиразинамида** может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако, однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида** делится на два приема – утром и вечером. Кратность введения суточной дозы #имипенема+[циластатина]**, #меропенема**, протионамида**, этионамида**, циклосерина**, теризидона**, аминосалициловой кислоты** зависит от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы (приложение А3.3) [127, 2, 286, 290]. Суточные дозы лекарственных препаратов определены инструкциями к ним.

Приложение А3.3

Суточные дозы лекарственных препаратов, применяемых вне показаний, для взрослых

<i>Препарат</i>	<i>Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)</i>	
	<i>Сут</i>	<i>макс, мг</i>
#Левифлоксацин**	750 - 1000 мг	750-1000 [2, 290, 291]
#Моксифлоксацин**	400 - 800 мг	800 [2, 291]
#Имипенем+циластатин**	2000 +2000 мг	2000 + 2000 [2, 291]
#Амоксициллин+[клавулановая кислота]**	250 мг клавулановой кислоты (1000 + 250 мг)	375 мг клавулановой кислоты (1500 + 375 мг) [193]
#Меропенем**	3000 - 4000 мг	4000 [2, 291]
#Амикацин**	15 - 20 мг/кг	1000 [2, 291]
#Клофазимин	100 мг	100 [127, 287]
#Рифапентин ¹	1200 мг	1200 [112]

1 - #рифапентин в дозе 1200 мг/сут назначается только для режима изониазид**, #рифапентин, пиразинамид** 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 или H и другие препараты, <u>кроме R</u>	R
МЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H	Lfx <u>и</u> Mfx установлена
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H <u>и</u> Lfx или Mfx установлена или неизвестна	Lzd <u>и</u> Bq

ШЛУ- туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx и Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных ТЛЧ
---------------------	--	--

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 проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным в стандартном разведении** (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг), исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови).

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, назначает и контролирует его проведение.

При проведении 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 превентивного лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первый биохимический анализ крови следует провести через 2 недели после начала 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 превентивное лечение туберкулеза назначается после комплекса обследования. Повторные курсы 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) [292, 193, 294]	5-10 мг/кг в день
#Рифампицин** + изониазид** 3 месяца ежедневно (3НR) [2, 292, 295, 264]	Изониазид**: 5-10 мг/кг в день #Рифампицин**: 10 мг/кг в день (10–20 мг)
Изониазид **+ #этамбутол** 3 месяца ежедневно (3НE) [264]	Изониазид**: 10 мг/кг в день #Этамбутол **: 20 мг/кг
#Рифапентин + изониазид** 3 месяца 1 раз в неделю (12 доз), 3НR [296, 293, 264, 297, 298]	Независимо от веса Изониазид** 900 мг 1 раз в неделю #Рифапентин 900 мг 1 раз в неделю
#Рифапентин + изониазид** 1 месяц ежедневно (28 доз), 1НR [2, 299]	Независимо от веса Изониазид **300 мг/сутки #Рифапентин 600 мг/сутки
Изониазид**+ #пиразинамид**3 месяца ежедневно (3НZ) [300, 264]	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, нейропсихические 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 мочевого 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** [301]
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)
- осмотр врачом-офтальмологом перед назначением этамбутола**, линезолида**;
- осмотр врачом-оториноларингологом и аудиограмма перед назначением канамицина**, #амикацина**, капреомицина**
- осмотр неврологом перед назначением линезолида**.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ-ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и антибиотиков [302, 303].

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

- общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи - в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- анализ крови биохимический общетерапевтический - в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- исследование уровня мочевой кислоты в крови – ежемесячно при назначении пиразинамида**;
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови при назначении тиюреидоиминометилпиридиния 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** [278];
- 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, нефролога, нейрохирурга, пульмонолога, клинического фармаколога, психиатра, нарколога, психолога и др.) [331, 332].

Для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций начинать лечение больных туберкулезом с коморбидной патологией необходимо постепенно, начиная с одного препарата. При удовлетворительной переносимости, следующий препарат вводится в схему через 48 часов и так до достижения полной схемы лечения.

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
Канамидин** (К), #амикацин** (Am)	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
	Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма		
	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** (Cm)	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
Левифлоксацин** (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 левифлоксацином**/ (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 области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном* *
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <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-сенсибилизация	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
Пиразина 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	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно

			почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц. Внеплановый контроль уровня мочевой кислоты и креатинина крови при появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета (избегать белковых перегрузок и приема алкоголя)
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе 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. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
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	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и	

		появлении симптомов – консультация психиатра	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. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Протионамид** (Pto), Этионамид** (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 (трижды 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. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.

	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 печени и других факторов риска гепатита пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.

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	назначения более, чем с двумя 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	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ

			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	
	Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции	Оценка жалоб	Не требуется	Избегать воздействия прямых солнечных лучей
Претоман ид	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. Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил- Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Удлинение интервала QTc, нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного назначения более чем с двумя препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ; своевременная коррекция электролитных нарушений.
Тиоуреид оминоме тилпирид иния перхлорат	Головокружение, сонливость	Оценка жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	

** (Трр)	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. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин династрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
#Амоксициллин + клавулановая кислота** (Амх)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C. difficile</i> водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики

			псевдомембранозный колит	
#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+Циластатин**	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 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**, тиюреидоиминометилпиридиния	1. Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); 2. Назначить НПВП (при применении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия);

	перхлорат**, деламамид**	3. При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Гипертермия	Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1. НПВП (при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); 2. При отсутствии эффекта в течение первых суток – отмена препарата; 3. Через несколько дней после нормализации температуры – возможна попытка возобновления приема, с окончательной отменой при рецидиве гипертермии
Снижение слуха	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	1. Консультация врача-оториноларинголога; 2. Симптоматическая терапия; 3. Проведение аудиометрии; 4. При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на двух смежных частотах при аудиометрии, ощущение преходящего шума/ заложенности в ушах) заменить аминогликозиды на капреомицин** (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 5. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибуло токсичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, циclosерин**, левофлоксацин**, , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, , изониазид**, этионамид**, линезолид**, деламамид**	1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата из группы аминогликозидов или полипептида или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 2. Консультация врача-оториноларинголога; 3. Симптоматическая терапия; 4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Циклосерин**, изониазид**, левофлоксацин**, , #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**	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

	, этионамид**, протионамид**	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 + клавулановая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, деламанид**	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 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
Острый гастрит	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин** , #моксифлоксацин**	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

	н**, спарфлоксацин**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**	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
Диарея	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, Левофлоксацин*, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, #амоксциллин+клавулановая кислота**, линезолид**, карбапенемы	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
Гепатит	Пиразинамид**, изониазид**, этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**, претоманид	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 (детоксикационная, симптоматическая, гепатопротекторы с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога); 4. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия; 5. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикостероидов, применения эфферентных методов; 6. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности; 7. 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
Нефротоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	1. Определить клиренс креатинина (расчетные методы, проба Реберга,) и уровень электролитов. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов; 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений; 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; 4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина; 5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, деламанид**	1. Определить уровень калия в сыворотке крови; 2. При выявлении гипокалиемии исследовать уровень магния и кальция, креатинина, выполнить ЭКГ; 3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости; 4. Назначить диету, обогащенную калием; 5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях – парентеральное введение препаратов); 6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (<2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон** 25-50 мг/сут; 7. При удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (фторхинолонов, бедаквилина** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc; 8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат

Нарушение функции зрения	Этамбутол**, линезолид**, протионамид**, этионамид**, изониазид**, стрептомицин**	1. Немедленно отменить этамбутол**, линезолид** при любом снижении зрительной функции во время лечения; 2. Консультация врача-офтальмолога; 3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат
Артралгия	Пиразинамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, бедаквилин**, аминосалициловая кислота**	1. Определить сывороточную концентрацию мочевой кислоты и креатинина; 2. Симптоматическая терапия артралгии; 3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида** (прием через день). 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
Удлинение интервала QTc	Бедаквилин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**	1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (K, Ca, Mg), определить ТТГ; 2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме противотуберкулезных); 3. #Моксифлоксацин** или спарфлоксацин** заменить на левофлоксацин**; 4. Проводить контроль ЭКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала; 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 Bdq под контролем ЭКГ
Миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения и др.)	Линезолид**, Рифабутин**, изониазид**	1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении; 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50×10^9 /л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы более $1,0 \times 10^9$ /л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови; 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 50×10^9 /л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /л; 4. Коррекция цитопении;

		5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего анализа крови; 6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов
Аллергическая реакция	Любой	1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена вызвавшего их препарата; 2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь > 30% поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови $\geq 20\%$, лихорадка 38,0°C и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенсилизации; 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 десенсилизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем аллерголога); 4. Исключить воздействие других аллергенов

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/с е/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**	Внутрь: начальная доза 20–30 мг/сут. В течение 5-7 дней. Лечение прекращают медленно, постепенно снижая дозу по 5 мг в течение каждые 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: - тяжелом течении туберкулезного процесса; - выраженном интоксикационном синдроме; - преобладании экссудативного воспаления; - наличии плеврита, перикардита, асцита и их сочетаний (полисерозита); - туберкулезе ЦНС, милиарном туберкулезе, - сочетании указанных состояний.
Тауректант**	Ингаляции: 25мг-1 р/с, первые 2 недель по 5 р/нед, затем 6	Курс-8 недель (28 ингаляций)	Распространенный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких независимо от лекарственной чувствительности МБТ, с формированием крупных

	недель-3 р/нед.		(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 адъювант противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда, в т.ч. при изониазид-устойчивом и МЛУ-туберкулезе, а также при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты.
Тиосульфат натрия**	В/в: 10 мл 30% раствора	Курс 30 инъекций, возможен повторный курс на фазе продолжения	В интенсивную фазу лечения с как антиоксидат при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты. У беременных применяется с осторожностью.

Симптоматическая терапия

N п.п	Код АТХ	Анатомо- терапевт ическо- химичес кая классиф икация	МНН ЛП	Форма выпуска	Дозы разовые и суточные доза
1	A09AA	фермент ные препара ты	панкреат ин	капсулы кишечнораствори мые 150 мг (10000 ЕД) 300 мг (25000ЕД) 400 мг (40000ЕД) таблетки, покрытые кишечнораствори	Дозу подбирают с учетом индивидуальных особенностей организма, зависит от степени недостаточности пищеварения, в среднем с основным приемом пищи требуется от 25000-80000ЕД липазы. Средняя разовая доза 20000ЕД-40000 ЕД.

		желчны х кислот	холевая кислота	250 мг/5 мл (флаконы); таблетки 250 мг, 500 мг	Максимальная суточная доза 10-15 мг/кг массы тела в 2-3 приема.
6	A05BA	препара ты для лечения заболева ний печени	фосфоли пиды+ глицирр изинова я кислота	капсулы 35+65 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг + 500мг (флаконы)2,5 г; раствор для внутривенного введения 200 мг + 500мг (флаконы) 2,5 г	Разовая доза 2 капсулы. Максимальная суточная доза 8 капсул. Разовая доза 10.0 мл. Максимальная суточная доза 20.0 мл
7			янтарная кислота +меглум ин+иноз ин+мети онин+ никотин амид	раствор для инфузий 400.0 мл	Разовая доза 400 мл Максимальная суточная доза 800 мл
8	A02BC	ингибит оры протонн ого насоса	омепраз ол	капсулы 10,20,40 мг; таблетки,10мг, 20 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг,40 мг;	Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза 80 мг. Разовая доза 20-40мг Максимальная суточная доза 160 мг
9	A02BA	блокато ры гистами новых H2	фамотид ин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 40 мг;	Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза 40 мг

		рецептов		лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг флаконы в комплекте с растворителем натрия хлорида 0.9% 5 мл; концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг/мл (ампулы) 2 мл	
10	A03AD	папаверин и его производные	дротаверин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/мл (ампулы) 1,2,4,5 мл; раствор для инъекций 20мг/мл (ампулы) 2,4 мл; таблетки 20мг,40мг, 80 мг;	Разовая доза 40-80 мг Максимальная суточная доза 240 мг
11	A06AD	осмотические слабительные средства ;	лактолоза	сироп, 667 мг/мл (банки, флаконы) 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 90, 100, 150, 200, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мл	Разовая доза 15-45 мл Максимальная суточная доза 180 мл
12	A07BC	другие кишечные адсорбенты	смектит диоктаэдрический	паста для приема внутрь 3 г (пакетики) 10.27 г; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 3 г (пакетики) 3.76 г	Разовая доза 3,0 г Максимальная суточная 9,0

13	A07DA	препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта	лоперамид	капсулы 2 мг; таблетки 2 мг	Разовая доза 4мг Максимальная суточная доза 12 мг
14	A03FA	стимуляторы моторики и желудочно-кишечного тракта	метоклопрамид	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл (ампулы) 2 мл; таблетки, 10 мг	Разовая доза 10мг Максимальная суточная доза 30 мг
15	A04AA	блокаторы серотониновых 5HT3-рецепторов	ондансетрон	таблетки 4 мг, 8 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл (ампулы) 2, 4 мл	Разовая доза 8-16-24 мг Максимальная суточная доза 24 мг
16	A12CX	другие минеральные вещества	калия и магния аспарагинат	таблетки, 175 мг + 175 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 316 мг+280 мг; концентрат для приготовления раствора для инфузий, 45.2 мг/мл+40 мг/мл (ампулы) 10 мл; раствор для инфузий (бутылки) 250, 500 мл;	Разовая доза 1-2 таблетки Максимальная суточная доза 6 таблеток; Разовая доза 10-20 мл Максимальная суточная доза 40 мл;

				концентрат для приготовления раствора для инфузий (ампулы) 5, 10 мл	
Лекарственные препараты, влияющие на кровь и систему кроветворения					
17	B05AA	кровезаменители и препараты плазмы крови	альбумин человека	раствор для инфузий, 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл, 250 мг/мл	Индивидуально
18	B01AB	группа гепарина	гепарин натрия	гель для наружного применения, 1000 МЕ/г (тубы) 30, 50, 100 г; раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл (ампулы) 1, 2, 5 мл; (флаконы) 5 мл	Разовая доза от 5000ЕД Максимальная суточная доза 48 000ЕД
19			эноксапарин натрия	раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ/0.2 мл, 3000 анти-Ха МЕ/0.3 мл, 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл, 5000 анти-Ха МЕ/0.5 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0.6 мл, 7000 анти-Ха МЕ/0.7 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0.8 мл, 10000 анти-Ха МЕ/1.0 мл (ампулы) 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1 мл	Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза 1мг/кг -2 раза в сутки или 1,5 мг/кг -1 раз в сутки
20	B02AA	аминокислоты	транексамовая кислота	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг;	Разовая доза 500 мг-1000мг-1500 мг Максимальная суточная доза 4500 мг

				раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы)	
21	B03BA	витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги)	цианокобаламин	таблетки 1 мг; раствор для инъекций, 0.2 мг/мл, 0.5 мг/мл (ампулы) 1 мл	Разовая доза от 100-500 мкг Максимальная суточная доза 500 мкг
22	B03AB	пероральные препараты трехвалентного железа	железа (III) гидроксид полимальтозат	капли для приема внутрь 50мг/1мл; сироп 50мг/5 мл таблетки жевательные 100 мг; раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза для приема внутрь 300 мг Максимальная суточная доза для парентерального введения 200 мг
23	B03AC	парентеральные препараты трехвалентного железа	железа (III) гидроксид асахарозный комплекс	Раствор для в/в введения 20мг/мл (ампулы) 1, 2, 5 мл	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза 200 мг
24			железа карбоксималтозат	Раствор для в/в введения 50мг/мл 2, 10 мл	Разовая доза 15 мг железа/кг массы тела (в/в струйная инфузия) или 20 мг железа/кг массы тела (в/в инфузия) Максимальная доза 1000 мг в неделю
25	B05XA	растворы электролитов	калия хлорид	концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл (ампулы) 5,10 мл; раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 75 мг/мл	Разовая доза 1-1.5-2-2.5 мг Максимальная суточная доза 12.0 г

				(флаконы) 100, 200 мл	
26	C03CA	сульфон амиды	фуросем ид	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл (ампулы) 2 мл; таблетки 40 мг	Начальная разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза 1500 мг
27	C03DA	антагон ист альдостерона	спироно лактон	капсулы 25мл, 50 мг, 100 мг; таблетки 25 мг	Разовая доза от 25 мг Максимальная суточная доза 400 мг
28	C01BB	антиаритмические препараты	лидокаин	раствор для инъекций 20 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы) 2, 2,5, 10 мл; спрей для местного и наружного применения дозированный 4,6 мг/доза (флакон) 340 доз (20 г), 650 доз –(38 г); пластырь, 700 мг (саше)	Разовая доза 5 мг/кг массы тела (исключение спинальная анестезия). Максимальная суточная доза 300 мг Разовая доза -1 нажатие (4,6 мг), Максимальная суточная доза- 40 нажатий при массе тела 70 кг.
29	M01AB	производные уксусной кислоты и родственные соединения	диклофенак	таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг; раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл (ампулы) 3мл	Разовая доза 75 мг Максимальная суточная доза 150 мг
30	M01AE	производные пропионовой кислоты	ибупрофен	таблетки 200 мг, 400мг, 800 мг; суспензия для приема внутрь для детей 100 мг/5	Разовая доза 200-400 мг Максимальная суточная доза 1200 мг

				мл (флаконы) 100, 150, 200 мл	
31			кетопрофен	таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг; капсулы 25 мг; раствор для внутримышечного внутривенного введения 25 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы) 2 мл	Разовая доза 25-50-100-150 мг Максимальная суточная доза 200 мг
32	M03BX	другие миорелаксанты	баклофен	таблетки 10мг, 25 мг	Разовая начальная доза 5 мг Максимальная суточная доза 100 мг
		центрального действия	tizанидин	таблетки 2мг,4 мг	Разовая доза 2-4 мг, Максимальная суточная доза 36 мг
33	M04AA	ингибиторы образования мочевой кислоты	аллопуринол	таблетки 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза 900 мг
34	N02BE	анилиды	парацетамол	таблетки 500 мг; раствор для инфузий 10 мг/мл (флаконы) 100 мл	Разовая доза 500 мг-1000 мг Максимальная суточная доза 4000 мг
35	N06AA	неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	амитриптилин	таблетки 25 мг раствор для внутримышечного и внутривенного введения, 10 мг/мл (ампулы), 2 мл	Разовая доза 25 мг Максимальная суточная доза 300 мг
36	N06BX	другие психостимуляторы и ноотропы	агомелатин	таблетки 25 мг	Разовая доза 25 мг Максимальная суточная доза 50 мг

		препараты			
37	N06BX	другие психостимуляторы и ноотропные препараты	глицин	таблетки 100 мг, 250 мг	Разовая доза 100 мг-125 мг Максимальная суточная доза 300 мг
38	R03AC	селективные бета 2-адреномиметики	сальбутамол	аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза 200 доз (12 мл)	Разовая доза 100 мкг- 200 мкг Максимальная суточная доза 800 мкг
39			формотерол	аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг/доза (баллоны) 100, 120 доз	Разовая доза 12 мкг Максимальная суточная доза 48 мкг
40	R05CB	муколитические препараты	амброксол	таблетки 30,60 мг, 75 мг; раствор для внутривенного введения 15 мг/2 мл (ампулы); раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл (флаконы-капельницы) 40,100 мл	Разовая доза 30 мг-60 мг-75 мг Максимальная суточная доза 90 мг Разовая доза 15 мг Максимальная суточная доза 45 мг
41	R03DA	ксантины	аминофиллин	таблетки 150 мг раствор для внутривенного введения 24 мг/мл (ампулы) 5,10 мл	Разовая высшая доза 0.25г Суточная высшая доза 0.5г
42	R06AC	замещающие этилендиамины	хлоропирамин	таблетки 25 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/мл (ампулы) 1 мл	Разовая доза 25 мг Максимальная суточная доза 100 мг Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза не должна превышать 2 мг/кг массы тела

43	R06AE	производные пиперазина	цетиризин	таблетки 10 мг	Разовая, максимальная суточная доза 10 мг
44	R06AX	другие антигистаминные средства системного действия	лоратадин	таблетки 10 мг	Разовая, максимальная суточная доза 10 мг
45	L03AX	другие иммуномодуляторы	Глутамил Цистеинил Глициндинатрия	в/м, в/в: 5-40 мг - 10 дней (на 1 курс 50-300 мг), затем 5-10 мг – 1 раз/с - 2 недели.	Разовая, максимальная суточная доза 10 мг

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 хирурга необходимо проводить при дифференциальной диагностике туберкулеза, планировании лечения впервые выявленного больного туберкулезом, при неэффективности лечения перед завершением интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, при сохранении деструкции легочной ткани или формированию крупных туберкулем размером более 2 см, при отсутствии тенденции к рассасыванию инфильтратов более 2 см в диаметре [304].

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, могут 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 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 плеврэктомии [315, 316]. 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).- При развитии эмпиемы плевры с бронхиальным свищом выполняют дренирование плевральной полости в сочетании с КББ [381]

При фиброзно-кавернозном туберкулезе с тотальным необратимым поражением легкого, осложненным эмпиемой плевры с бронхиальным свищом, первым этапом хирургического лечения производится окклюзия главного бронха пораженного легкого

через трансстернальный доступ. Вторым этапом выполняется пневмонэктомия через 1,5-2 месяца [317]

Все диагностические и лечебные операции по поводу туберкулеза легких, плевры, лимфатических узлов должны заканчиваться молекулярно-биологическими 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.

Лечение плеврита (эмпиемы) туберкулезной этиологии (при отсутствии специфического поражения легочной ткани) начинается с плевральных пункций с полным удалением 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 или открытой плеврэктомии [305-309].

При осложненном эмпиемой диссеминированном, инфильтративном туберкулезе, казеозной пневмонии и фиброзно-кавернозном туберкулезе плеврэктомия производится в более поздние сроки (после рассасывания или существенного уменьшения инфильтративных изменений, прекращения бактериовыделения – как правило, через 4-6 месяцев от начала лечения) [305, 306, 307, 308, 309].

При развитии эмпиемы плевры с бронхиальным свищом выполняют дренирование плевральной полости. Неэффективность дренирования на протяжении 5-7 суток представляет показания для проведения поисковой окклюзии дренирующего деструкцию бронха и бронхоблокации [310-311? 312].

При фиброзно-кавернозном туберкулезе с тотальным необратимым поражением легкого, осложненным эмпиемой плевры с бронхиальным свищом, первым этапом хирургического лечения производится окклюзия главного бронха пораженного легкого через трансстернальный доступ. Вторым этапом выполняется пневмонэктомия через 1,5-2 месяца [313, 314].

Торакопластика, операция экстраплеврального пневмолиза и экстраплевральной пломбировки применяются как самостоятельные операции в случаях значительного

двустороннего деструктивного поражения, 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 [318].

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 эффективность 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 (препочтительно люмбоскопическая, лапароскопическая);
- люмбоскопия, биопсия почки;
- пункция брюшной полости через задний свод влагалища с исследованием пунктата с применением комплекса микробиологических и молекулярно-биологических
- 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 туберкулез костей и суставов:

- 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 (в том числе с использованием коллагенной биорезорбируемой мембраны) [319];

- туберкулезе суставов: некрсеквестрэктомия, артротомия, артродез сустава. Установка артикулирующего спейсера, эндопротезирование сустава.

- туберкулезе прочих костей: остеотомия при туберкулезе трубчатых костей, некрсеквестрэктомия, абсцессотомия костей, костная пластика, пластика полостей миофасциальным лоскутом и местными тканями, остеосинтез при патологических переломах костей, коррегирующая остеотомия, удлинение и/или укорочение костей, закрытие мягкотканых дефектов.

При активном туберкулезе костей и суставов 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 туберкулеза костей и суставов не требуют предварительного курса химиотерапии.

У больных генерализованным туберкулезом с поражением легких решение о сроке проведения операции по поводу туберкулеза костей и суставов 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 туберкулеза костей и суставов у больных с ВИЧ-инфекцией должна проводиться по общим 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-биологическими 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-биологическому 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

Туберкулез и беременность

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

Помимо высокого риска угрозы прерывания беременности в I триместре у пациентки с туберкулезом назначение противотуберкулезных препаратов является неблагоприятным для плода, при ограниченных формах туберкулеза без распада и бактериовыделения начало противотуберкулезной терапии целесообразно отложить до его окончания I триместра [320]. При распространенных, остропрогрессирующих, 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, 272, 321].

В схемах лечения туберкулеза в период беременности не должны применяться следующие препараты: претоманид, аминогликозиды, протионамид** (этионамид**) и тиюреидоиминометилпиридиния 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.

Туберкулез и сахарный диабет

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3.00 в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того, необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). Наличие осложнений диабета (диабетической нейропатии, офтальмопатии, нефропатии) ограничивает применение в режимах химиотерапии соответственно линезолида, этамбутола, аминогликозидов. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий рифампицина с пероральными гипогликемическими препаратами.

Туберкулез и почечная недостаточность

У больных с острым почечным повреждением и/или хронической болезнью почек перед назначением химиотерапии обязательно определение расчетного клиренса креатинина (с использованием формулы Кокрофта-Голта). В зависимости от этого

показателя у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

Препарат	Доза при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин
Изониазид	Коррекция дозы не требуется
Рифампицин	Коррекция дозы не требуется
Пиразинамид	25 мг/кг 3 раза в неделю
Этамбутол	15-25 мг/кг 3 раза в неделю
Бедаквидин	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности с осторожностью
Линезолид	Коррекция дозы не требуется
Левифлоксацин	750-1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	Коррекция дозы не требуется
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю
Амикацин/канамицин	12- 15 мг/кг 2-3 раза в неделю
Капреомицин	12- 15 мг/кг 2-3 раза в неделю
Протионамид	Коррекция дозы не требуется
ПАСК	4 г 2 раза в день
Деламанид	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности не рекомендован
Претоманид	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности с осторожностью
Клофазимин	Коррекция дозы не требуется
Меропенем	При клиренсе креатинина 20–40 мл/мин - 750 мг каждые 12 ч; <20 мл/мин - 500 мг каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	При клиренсе креатинина 20–40 мл/мин - 500 мг каждые 8 ч; <20 мл/мин - 500 мг каждые 12 ч
Тиоуреидоиминометил пиридиния перхлорат	Противопоказан

Больным, находящимся на гемодиализе, следует принимать препараты не позже чем за 4-6 часов до сеанса или непосредственно после него.

Туберкулез и заболевания печени

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Вопрос о назначении остальных гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, ПАСК, бедаквилин, претоманид) решается с учетом стадии заболевания и степени нарушения функции печени. Так, при циррозе класса А по Child-Pugh возможно включение в режим химиотерапии не более двух потенциально гепатотоксичных препаратов, при циррозе класса В – не более одного, при циррозе класса С или острой печеночной недостаточности любой этиологии – ни одного. Включение в режим химиотерапии этамбутола, циклосерина, теризидона, аминогликозидов или капреомицина, левофлоксацина, линезолида, клофазимина связано с меньшим риском декомпенсации функции печени. При необходимости назначения карбапенемов в качестве ингибитора карбапенемаз предпочтительно назначение сульбактама (с учетом риска гепатотоксичности при применении амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой).

У больных туберкулезом и хроническим гепатитом С возможно одновременное проведение противовирусного лечения и противотуберкулезной химиотерапии (без включения в режим рифампицина).

Необходим мониторинг печеночных ферментов, общего и прямого билирубина, альбумина, показателей коагулограммы; использование гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы в сочетании с повышением билирубина в 2 раза и более и/или наличием симптомов, а также любое повышение трансаминаз в 5 раз и более от верхней границы нормы служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Туберкулез и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза язвенной болезни необходимо ее лечение в соответствии с клиническими рекомендациями одновременно с лечением туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат, салицилаты висмута.

Туберкулез и судорожные состояния

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, необходимо с осторожностью назначать изониазид, фторхинолоны, карбапенемы. Во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий противотуберкулезных (рифампицин, бедаквилин) и противосудорожных препаратов.

Туберкулез и психические нарушения

Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Следует избегать назначения цикloserина; вопрос об использовании других препаратов с влиянием на центральную нервную систему (моксифлоксацина, деламанида) у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий противотуберкулезных и психотропных препаратов; избегать совместного приема линезолида и препаратов, обладающими серотонинергической активностью (ингибиторов моноаминооксидазы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов, агонистов серотониновых рецепторов) для предупреждения развития серотонинового синдрома.

Туберкулез и пожилой возраст (60-75 лет)

Необходимы снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 г и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг. Необходимы корректировка дозы препаратов и тщательный мониторинг побочных эффектов из-за возрастных изменений метаболизма и функции почек.

Шкала установления диагноза «Туберкулез»

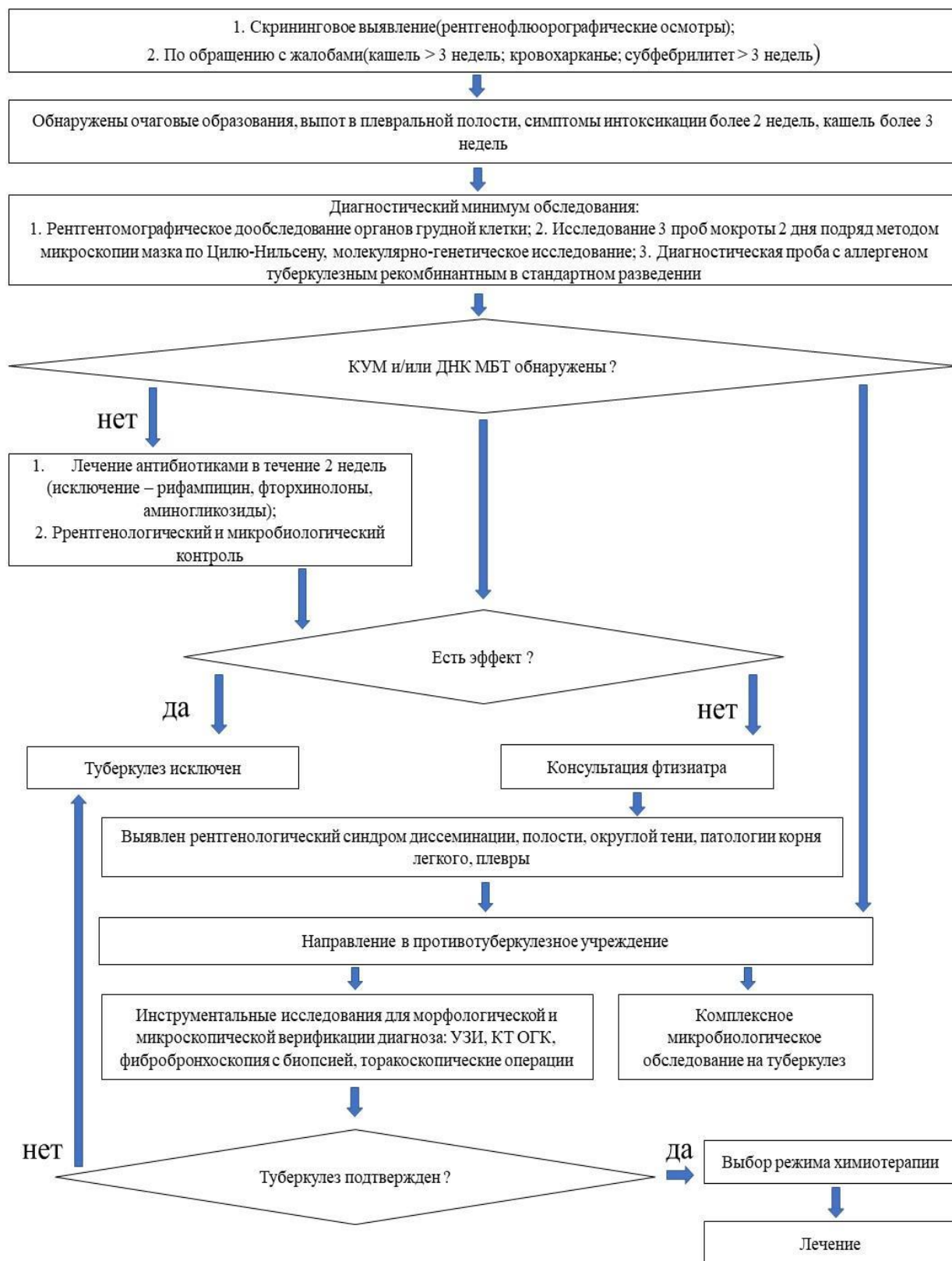
Степень	Диагноз	Описание						
		Жалобы	Анамнез	Объективные обследования	Иммунологическая	Рентгенологические признаки	Микробиологические и молекулярно-биологическое, гистологическое исследования	
0	отсутствует	+	+	+	-	-	+/-	-

1	вероятный	+	+	+	+	-	+/-	-
2	установленный	+	+	+	+	+	+/-	-
3	верифицированный	+	+	+	+/-	+	+	+

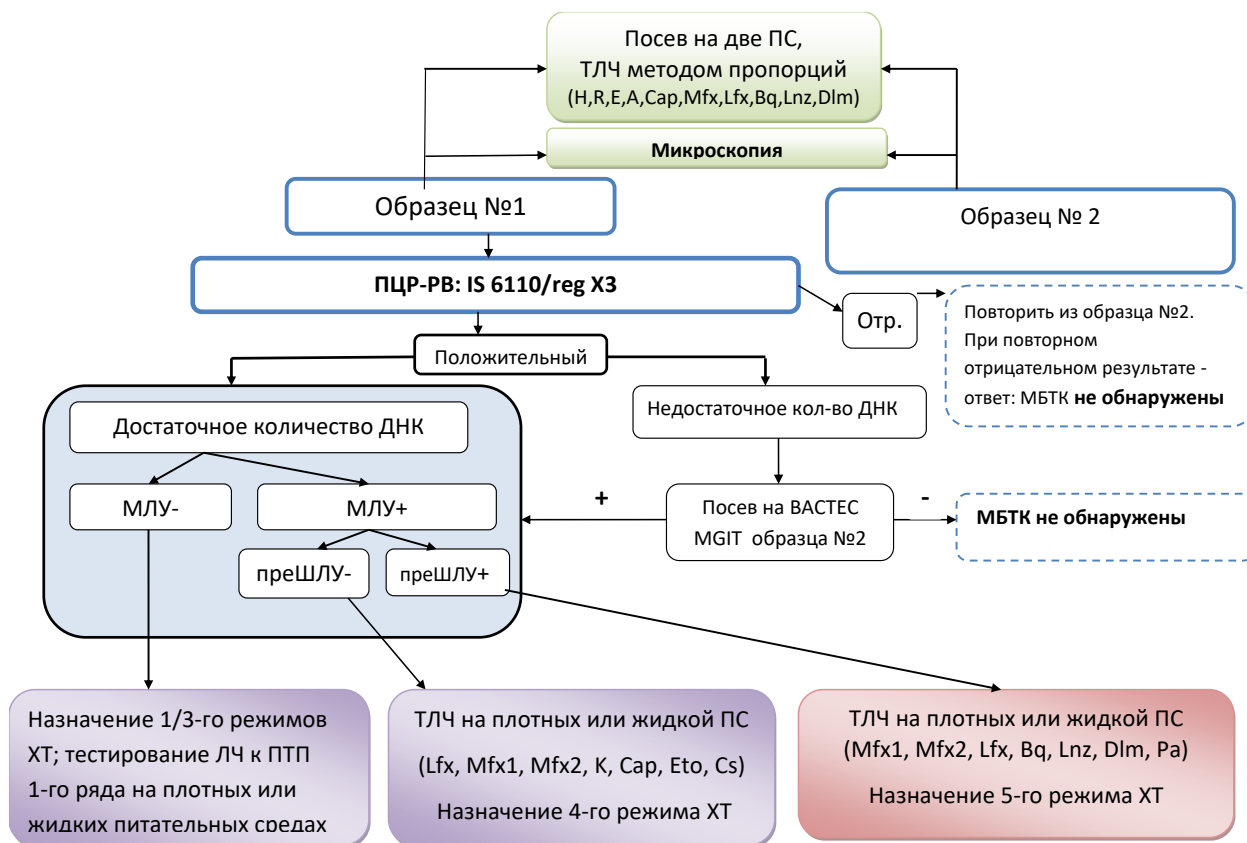
«+» - наличие признака, «-» - отсутствие признака

- 0 - Диагноз отсутствует;
- 1 - Диагноз считается вероятным - имеются клинические признаки, подозрительные на туберкулез, и положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или другие положительные результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови;
- 2 - Диагноз считается установленным - имеются клиничко-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза;
- 3 - Диагноз считается верифицированным - наряду с клиничко-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза идентифицированы МБТ любым микробиологическим и молекулярно-биологическим методом и/или получены результаты гистологического исследования, указывающие на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе;

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение X. Алгоритм лабораторных исследований для выявления МБТ и определения лекарственной чувствительности



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-биологическим 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.

Рациональное и сбалансированное питание обеспечивает полноценную детоксикацию и стимулирует белково-синтетические процессы, необходимые для успешной инволюции туберкулеза.

Режим питания должен быть дробным - 4-6 раз в день. Все пищевые вещества с учетом их калорийности должны равномерно распределяться в течение дня. В зависимости от характера и фазы туберкулезного процесса выделяют 2 основных рациона лечебного питания. Один рацион назначают больным с пониженной реактивной способностью организма, субфебрильной температурой, вялым течением болезни.

Химический состав рациона: белки 110-120 г, жиры 80-90 г, углеводы 300-350 г. Энергетическая ценность 2400-2700 ккал, содержание витамина С не менее 300 мг, витамина В1 не менее 5 мг. Другой рацион применяют у больных с повышенной нервной возбудимостью, выраженным дефицитом массы тела, повышенной температурой (до 38 °С), преобладанием экссудативного компонента туберкулезного воспаления, выраженной интоксикацией. Химический состав рациона: белки 130-140 г, жиры 110-120 г, углеводы 400-500 г. Энергетическая ценность 3100-3500 ккал, содержание витамина С не менее 300 мг, витамина В1 не менее 5 мг, кальция до 2 мг, NaCl 2-3 г, полноценное обеспечение другими витаминами, макро- и микронутриентами [4].

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.

Важно 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.