

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых

(Коды по МКБ: A15-A16, A19 часть)

2013

Коллектив авторов

Яблонский Петр Казимирович, профессор, д.м.н.

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.

Эргешов Атаджан Эргешович, профессор, д. м. н.

Марьяндышев Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.

Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.

Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.н.

Багиров Мамед Адилович, д.м.н.

Комиссарова Оксана Геннадьевна, профессор, д.м.н.

Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д.б.н.

Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н.

Перфильев Андрей Владимирович, д.м.н.

Баласанянц Гоар Сисаковна, профессор, д.м.н.

Галкин Владимир Борисович, к.м.н.

Иванов Александр Константинович, профессор, д.м.н.

Павлова Мария Васильевна, профессор, д.м.н.

Шульгина Марина Владимировна, профессор, д.б.н.

Скорняков Сергей Николаевич, профессор, д.м.н.

Стаханов Владимир Анатольевич, профессор, д.м.н.

Казенный Борис Яковлевич, к.м.н.

Оглавление

Оглавление.....	3
1. Методология.....	4
2. Определения и сокращения.....	6
3. Диагностика туберкулеза органов дыхания.....	7
3.1. Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания	7
3.2. Методы этиологической диагностики	10
3.3. Методы лучевой диагностики	12
3.4. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания.....	12
4. Лечение туберкулеза органов дыхания	18
4.1. Режимы химиотерапии туберкулеза.....	19
Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов	27
Показания для направления больных туберкулезом в вышестоящую медицинскую организацию	29
4.2. Патогенетическая терапия	30
4.3. Коллапсотерпия	31
4.4. Хирургическое лечение	33
4.5. Особые ситуации при лечении туберкулеза.....	33
4.6. Побочные действия	38
4.7. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.....	40
4.8. Организация мониторинга за лечением туберкулеза	40
5. Список литературы	43

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск информации: поиск в электронных базах данных: PubMed, Scopus, E-library, EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

-Консенсус экспертов

-Оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой (схема прилагается).

Таблица 1

Рейтинговая система для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов

- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для

минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблица доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points- GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не приводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++,2+, 2-, 3,4) и индикаторы доброкачественной практики – good practice points (GPPs) приводится при изложении текста рекомендаций.

2. Определения и сокращения

АЛТ/АСТ – аланин аминотрансфераза/аспартат аминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВГЛУ – внутригрудные лимфоузлы

Впервые выявленный пациент с туберкулёзом (новый случай) – случай лечения пациента, который ранее не принимал противотуберкулёзные препараты в виде курса лечения туберкулёза или принимал их менее 1 месяца.

КУМ - кислото-устойчивые микобактерии

ЛДГ – лактат дегидрогеназа

Лекарственная устойчивость (ЛУ) - устойчивость МБТ к любому (-ым) противотуберкулезному (-ым препаратам).

МБТ – микобактерии туберкулеза, *Mycobacterium tuberculosis*

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса, включающего, помимо МБТ, микобактерии: *M.bovis*, *M.bovis-BCG**, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.caprae*, *M.pinnipedii*.

МГМ – молекулярно-генетические методы

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.

НТМБ – микобактерии, не относящиеся к комплексу микобактерий туберкулеза (нетуберкулезные микобактерии)

ОДМ – обязательный диагностический минимум

ОМИ – обязательные методы исследования

Пациенты с высоким риском МЛУ ТБ - впервые выявленные из контактов с пациентами, страдающими туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ ТБ), случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, пациенты из социально дезадаптированных групп населения.

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ПТП – противотуберкулезный препарат

Полирезистентность – устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;

После неэффективного курса химиотерапии – случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии которого завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии» или «перерегистрирован».

После прерывания курса химиотерапии – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотерапии».

Рецидив туберкулёза – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс химиотерапии был завершён эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулёза.

Устойчивость к рифампицину – лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом ТЛЧ

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) - сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

*Состояние, вызываемое *M.bovis-BCG*, не является заболеванием туберкулезом (А 15-А16, А19), а относится к поствакцинальным осложнениям (Y58)

3. Диагностика туберкулеза органов дыхания

С

Процесс диагностики включает несколько этапов, начиная с выявления признаков туберкулеза при обращении за медицинской помощью и в группах риска по заболеванию туберкулезом

3.1. Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания

3.1.1. Отбор лиц с подозрительными в отношении туберкулеза клиническими и/или рентгенологическими симптомами.

- Лица, у которых при профилактическом обследовании выявлены изменения, подозрительные на туберкулез.
- Лица, обратившиеся за медицинской помощью в организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) с жалобами или симптомами, подозрительными в отношении туберкулеза: симптомами общей интоксикации (лихорадка, **потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость**), продолжающейся 2 недели и более; а также лица, у которых кашель продолжается более 3-х недель, а также лица с кровохарканьем, **болью в груди, одышкой**;

3.1.2. Обследование в организациях ПМСП:

В **обязательный диагностический минимум (ОДМ)** обследования пациента при подозрении на туберкулез органов дыхания должны входить:

- Трехкратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ).
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- Общеклинический анализ крови.

С

Посев мокроты на жидкие среды настоятельно рекомендуется

С

Перед началом лечения назначить 2-кратное исследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ на жидких и/или твердых средах

С

Перед началом лечения назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину

3.1.3. Обследование в организациях, оказывающих специализированную противотуберкулёзную помощь (как правило – противотуберкулёзный диспансер – ПТД).

3.1.3.1. В комплекс обязательных методов исследования (ОМИ) при диагностике туберкулеза органов дыхания:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (молекулярно-генетический метод, микроскопия, посев на жидкие/плотные питательные среды) не менее, чем двукратно;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала из двух образцов на лекарственную чувствительность МБТ молекулярно-генетическим, или культуры МБТ, выделенные из образцов диагностического материала – молекулярно-генетическим и/или микробиологическим методом. При двукратном выявлении ЛУ исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам

- не дублируются;
- рентгенография органов грудной клетки, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при возможности компьютерная томография;
- клинические анализы крови, мочи;
- ЭКГ.

3.1.3.2. При подтверждении диагноза туберкулеза перед началом лечения необходимо проведение также следующих исследований:

- серологическое исследование на сифилис;
- исследование крови на антитела к ВИЧ;
- исследование крови на антитела к вирусам гепатита;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы/сахар в крови;
- определение клиренса креатинина;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола;
- осмотр ЛОР-врача перед назначением аминогликозидов или полипептида.

3.1.4. По показаниям для подтверждения и уточнения диагноза туберкулеза, проведения дифференциальной диагностики проводятся дополнительные методы исследования (ДМИ):

3.1.4.1 Неинвазивные

- Этиологические методы в соответствии с разделом 4.2.
- Спиральная компьютерная томография в алгоритме высокого разрешения с шагом томографа не более 2-мм легких и средостения.
- Проба Манту 2ТЕ, Диаскинтест.
- ИФА к антигенам МБТ.

3.1.4.2. Инвазивные (по показаниям) – с целью верификации диагноза:

- Бронхоскопия со взятием диагностического материала при катетер-биопсии, браш-биопсии, транстрахеальной и трансбронхиальной пункции, проведении бронхоальвеолярного лаважа, прямой биопсии слизистой оболочки бронхов и патологических образований в них.
- Трансторакальная аспирационная биопсия легкого.
- Пункционная биопсия плевры.
- Пункция периферического лимфатического узла.
- Диагностические операции: биопсия прескаленной клетчатки, медиастиноскопия, медиастиномия, открытая биопсия легкого, плевроскопия.

Во всех случаях диагностический материал исследуется цитологически, гистологически и микробиологически (микроскопия, посев, ПЦР, ТЛЧ микробиологическим и МГМ методом минимум из двух образцов).

3.1.5. Факультативные методы исследования (ФМИ) для оценки состояния других органов и систем.

- Аудиометрия
- Радиоизотопная сцинтиграфия легких и внутригрудных лимфоузлов
- УЗИ органов грудной полости и других паренхиматозных органов

3.1.6. Контрольные обследования больных туберкулезом

Контрольные обследования служат для определения динамики бактериовыделения и инволюции туберкулезных изменений в органах, контроля эффективности курса лечения и его переносимости, а также для контроля сопутствующих заболеваний.

С

Основными методами оценки эффективности химиотерапии являются микроскопические и культуральные исследования диагностического материала.

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение клиренса креатинина ежемесячно у больных с почечной недостаточностью или сахарным диабетом;
- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении препаратов резерва;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протинамида и/или аминосалициловой кислоты;
- при химиотерапии по I и II режимам микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала в интенсивной фазе лечения проводят не реже 1 раза в месяц, а на фазе продолжения – каждые 3 месяца и по завершению лечения – не менее чем из 2-х образцов;
- при химиотерапии по III режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;
- при химиотерапии по режиму лечения ШЛУ ТБ исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;
- определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение лекарственной чувствительности МБТ проводят при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ. При химиотерапии по II, III режимам и режиму лечения ШЛУ ТБ повторные ТЛЧ проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.
- рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения – каждые 2 месяца при лечении по I, II режимам и каждые 3 месяца - при лечении по III режиму и режиму лечения ШЛУ ТБ.
- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении аминогликозидов и полипептида;
- исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других препаратов, влияющих на обмен пуринов.

3.2. Методы этиологической диагностики

В условиях широкого распространения МЛУ туберкулеза приоритетными являются методы этиологической диагностики, обеспечивающие получение результата с максимальной достоверностью и в наикратчайшие сроки. В условиях широкого распространения МЛУ туберкулеза приоритетными являются методы диагностики, обеспечивающие получение результата с максимальной достоверностью и в наикратчайшие сроки. Среди методов этиологической диагностики, отвечающих этим требованиям – современные методы микробиологической диагностики (на жидких средах с флуоресцентной детекцией роста) и молекулярно-генетические методы (ПЦР в реальном времени) для подтверждения наличия возбудителя в диагностическом материале.

Диагностический материал.

При туберкулезе легких, наиболее распространенной и эпидемически опасной локализации заболевания, доступным и часто исследуемым диагностическим материалом является мокрота. При невозможности собрать мокроту у пациента с подозрением на ТБ органов дыхания, могут исследоваться и другие виды диагностических материалов (промывные воды бронхов, аспирационный материал, бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.).

Кратность обследования

Исследование мокроты методом микроскопии и посева на жидкие и плотные среды проводится не менее чем в двух образцах, два из них также исследуются молекулярно-генетическими методами (МГМ) (если в первом образце МГМ обнаружены МБТ, исследование второго образца не проводится). В случае исследования других видов отделяемого трахеобронхиального дерева допустимо исследование одного образца.

Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, исследования МГМ должны проводиться из аликвоты той же пробы, которая исследуется методами посева и микроскопии.

Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя (микроскопия, посев и ПЦР как минимум из двух образцов мокроты, собранных до начала химиотерапии). Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса или ДНК хотя бы в одном образце.
 - 1.1. Классические микробиологические методы.
 - 1.1.1. Методы микроскопии для выявления КУБ: с окраской по Циль-Нильсену или люминесцентная микроскопия (в лабораториях при количестве исследований 30 и более в день).
 - 1.1.2. Культивирование и идентификация *M. tuberculosis* с использованием как минимум двух разных по составу питательных сред (жидкая среда Мидлбука и плотная – обязательно). Применение посева только на плотные среды (Левенштейна-Йенсена и Финна-П допустимо только на переходный период).
 - 1.2. Молекулярно-генетические методы (картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени)
2. Дифференциация МБТ от НТМБ – иммунохроматографическим или молекулярно-генетическим или другими молекулярно-биологическими методами.

3. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводятся после выявления МЛУ возбудителя или полирезистентности. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам может не проводиться.

3.1. Микробиологические (фенотипические) методы - культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (обязательно) – для определения спектра лекарственной чувствительности.

3.1.1. На жидких средах - BASTEC MGIT 960 методом пропорций

3.1.2. На плотных средах методом абсолютных концентраций с применением нитратредуктазного теста

3.2. Молекулярно-генетические методы – выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам.

3.2.1. Определение лекарственной устойчивости МБТ к препаратам основного ряда (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

3.2.2. Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам второго ряда (биочиповая, стриповая технологии).

3.2.3. Определение лекарственной чувствительности НТМБ.

Во время лечения туберкулеза больным проводится:

- при химиотерапии по I и II стандартным режимам микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала в интенсивной фазе лечения проводят не реже 1 раза в месяц, а на фазе продолжения – каждые 3 месяца и по завершению лечения – не менее чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии по III режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии ШЛУ ТБ исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение лекарственной чувствительности МБТ проводят при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ. При химиотерапии по II, III режимам и ШЛУ ТБ повторные ТЛЧ проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.

Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений или учитываться при мониторинге противотуберкулезных мероприятий только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований.

Если в месте первичного обращения/выявления пациента как подозреваемого на туберкулез или в месте диагностики и лечения больного туберкулезом невозможно организовать его обследование в соответствии вышеприведенными требованиями и алгоритмами, сбор диагностического материала должен проводиться в медучреждении,

выявившем пациента с подозрением на ТБ (проводящем лечение больного туберкулезом), с последующей доставкой материала с нарочным или курьерской почтой в лабораторию, которая может провести такие исследования (вспомогательную/субподрядную лабораторию).

- Во вспомогательную/субподрядную лабораторию может быть направлен как первичный, так и вторичный (обработанный диагностический материал или его аликвота, выделенная ДНК, выделенная культура) диагностический материал.
- Пациент также может быть направлен в специализированное медицинское учреждение противотуберкулезной службы для дообследования.

3.3. Методы лучевой диагностики

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

- Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза
- Определение клинической формы туберкулеза, фазы и локализации процесса
- Оценка активности и распространенности процесса
- Мониторинг и контроль результатов лечения

Алгоритм лучевого обследования пациентов во время лечения:

- Рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая 1 раз в 2 месяца во время интенсивной фазы лечения, 1 раз в 2 месяца в фазе продолжения лечения по I и II режимам, 1 раз в 3 месяца в фазе продолжения лечения по IV и V режимам, внеочередная для контроля за эффективностью коллапсотерпии, а также в предоперационном периоде, в послеоперационном периоде на первые сутки и по необходимости.
- Спиральная компьютерная томография для диагностики и уточнения характера изменений по показаниям не более 1 раза в 3 месяца, внеочередная при возникновении осложнений туберкулеза, а также не менее чем за 2 недели до хирургического лечения
- Обзорная цифровая флюорография или рентгеноскопия при коллапсотерапии 1 раз в 2 недели

3.4. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания

Необходимость проведения дифференциальной диагностики при туберкулезе органов дыхания обусловлена неспецифичностью симптомов, широким диапазоном степени их выраженности, разнообразием картины изменений в легких, выявляемой методами лучевой диагностики, и схожестью их с таковыми при многих альтернативных заболеваниях.

Наиболее специфичные для туберкулеза диагностические признаки — выявление микобактерий туберкулеза и обнаружение казеоза, эпителиоидных, гигантских клеток Пирогова-Лангханса и других элементов туберкулезного бугорка при гистологическом исследовании биоптатов.

Основания для проведения дифференциальной диагностики возникают в случаях, когда:

- имеют место атипичные проявления заболевания;
- полученные результаты обследования характерны для нескольких альтернативных заболеваний;
- имеется сочетание нескольких заболеваний бронхолегочной системы туберкулезной и нетуберкулезной природы;
- первоначально допущена неправильная трактовка результатов обследования;
- отсутствует адекватный ответ на лечение.

Дифференциальную диагностику проводят в следующей последовательности:

1. Оценка обнаруженных признаков заболевания и выделение наиболее важной информации о больном с точки зрения ее достоверности, информативности и специфичности.

2. Выделение симптомокомплекса, состоящего из достоверных, информативных и, по возможности, специфических признаков. Симптомокомплекс может быть расширенным, если включает большое количество признаков (чаще наблюдается при недостаточной специфичности признаков), и суженным при наличии количества признаков, из которых один или несколько специфичны для определенного заболевания.

3. Составление перечня заболеваний, имеющих сходные симптомы, с которыми необходимо дифференцировать имеющееся у больного заболевание, и построение «моделей» альтернативных, т. е. взаимоисключающих, симптомокомплексов.

4. Сопоставление симптомокомплекса, выявленного у больного, с альтернативными симптомокомплексами путем сравнения имеющихся и отсутствующих признаков, входящих в симптомокомплексы. При этом решающее значение имеют признаки, наиболее специфичные для определенного заболевания: наличие одного или нескольких таких признаков в симптомокомплексе, характерном для того или иного заболевания, позволяет установить диагноз.

В том случае, если информации недостаточно для проведения дифференциальной диагностики, необходимо дообследовать больного, для того чтобы получить дополнительные данные, необходимые для построения альтернативного симптомокомплекса и последующего повторного проведения дифференциальной диагностики

Таблица 3

Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания

Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, не характерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
Немногочисленные очаговые изменения различной плотности	Пневмония	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; положительные Диаскинтест и проба Манту; контакт с больными туберкулезом в анамнезе; отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.
	Ограниченный фиброз после перенесенных воспалительных процессов	Данные анамнеза о перенесенных ранее воспалительных процессах в легких; отсутствие МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; плотные очаговоподобные тени в легких при наличии фиброзных изменений.	Данные анамнеза о контакте с больными туберкулезом, ранее перенесенном туберкулезе; обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; положительные Диаскинтест и проба Манту; «свежие» очаговые тени в легких.
Затенения долевой, сегментарной или субсегментарной протяженности	Пневмония	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; мягко очерченные перифокальные очаговые тени; положительные Диаскинтест и проба Манту; отсутствие динамики изменений в процессе в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии.

Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, не характерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
	Ателектаз, обусловленный эндобронхиальным ростом опухоли Бронхиоло-альвеолярный рак	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале биопсии; отрицательные Диаскинтест, проба Манту.	Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; мягко очерченные перифокальные очаговые тени; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии; положительные Диаскинтест и проба Манту.
	Легочная форма лимфогранулематоза	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест, проба Манту; обнаружение клеток Березовского-Штернберга при цитологическом и гистологическом исследовании материала биопсии.	
	Альвеолярный протеиноз	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; в материале биопсии; отрицательные Диаскинтест и проба Манту, обнаружение ШИК-положительных липопротеидных масс и кристаллов холестерина при цитологическом и гистологическом исследовании материала биопсии и бронхоальвеолярного лаважа.	
	Гранулематоз Вегенера	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте при наличии участков деструкции в легочных инфильтратах; поражение почек, глаз, верхних дыхательных путей; картина некротизирующего васкулита и нетуберкулезного гранулематоза в биоптатах легких; повышенный уровень ANCA в крови.	
Округлые и шаровидные тени	Периферический рак	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест, проба Манту; опухолевые клетки в материале биопсии.	
	Доброкачественная опухоль легкого	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; характерная гистологическая картина в материале биопсии.	

Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, не характерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
Кольцевидные, полостные изменения	Абсцесс легкого	Острое начало заболевания; резко выраженные симптомы и воспалительные изменения в крови; Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательные Диаскинтест, проба Манту; быстрый ответ на лечение антибиотиками широкого спектра действия.	
	Распадающийся рак легкого	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале биопсии; отрицательные Диаскинтест, проба Манту	
Диссеминация в легких	Карциноматоз	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; результаты цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований биоптатов легких, БАЛ	Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; положительные Диаскинтест и проба Манту; характерные для туберкулеза результаты цитологического и гистологического исследования материала при биопсии легкого, БАЛ.
	Метастазы опухолей		
	Эссенциальный гемосидероз		
	Лангергансоподобный гистиоцитоз		
	Первичный легочный амилоидоз		
	Альвеолярный микролитиаз		
	Саркоидоз	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в БАЛ; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; как правило, сочетание диссеминации в легких с увеличением внутригрудных лимфатических узлов на КТ ОГК; обнаружение гранул из эпителиоидных клеток и гигантских клеток Пирогова-Лангханса без некроза при гистологическом исследовании биоптатов легких и ВГЛУ	

Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, не характерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов	Саркоидоз	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; результаты цитологического и гистологического исследования биоптатов ВГЛУ.	Положительные Диаскинтест и проба Манту; обнаружение туберкулезных гранул при гистологическом исследовании биоптатов ВГЛУ; обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в биоптатах ВГЛУ.
	Лимфолейкоз		
	Медиасинальная форма лимфогранулематоза		
Выпот в плевральной полости	Застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, микседема, уремия.	Анализ плевральной жидкости: транссудат (плотность менее 1015), реакция Ривальта отрицательная, содержание белка менее 20 г/л, активность ЛДГ менее 1,6 ммоль/л.х.ч.; отсутствие МБТ и ДНК МБТ в выпоте; результаты исследований ЭКГ, эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек. КТ ОГК; отрицательные Диаскинтест и проба Манту.	Анализ плевральной жидкости: экссудат плотность более 1015, реакция Ривальта положительная, содержание белка более 30 г/л, активность ЛДГ более 1,6 ммоль/л.х.ч.; обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в выпоте, положительные Диаскинтест и проба Манту.
	Мезотелиома плевры	Отсутствие МБТ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательные Диаскинтест и проба Манту; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры	Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в выпоте; положительные Диаскинтест и проба Манту; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры.

4. Лечение туберкулеза органов дыхания

Целью лечения больных туберкулезом является не только их излечение (ликвидация клинических проявлений болезни, стойкое прекращение бактериовыделения, стойкое заживление туберкулезных изменений, восстановление трудоспособности), но и предупреждение передачи возбудителя туберкулеза, предотвращение летальных исходов и тяжелых осложнений, а также предупреждение развития лекарственной резистентности МБТ.

Добиться поставленных целей лечения можно только при соблюдении следующих принципов: своевременное начало лечения, применение комплекса лечебных мероприятий в течение длительного времени, использование рациональных организационных форм лечения, удобных для больного, преемственность лечения на разных этапах, строгая контролируемость лечения.

Приоритетным подходом к составлению режима терапии является использование ускоренных молекулярно-генетических и/или культуральных методов определения лекарственной чувствительности МБТ, зарегистрированных в установленном порядке в РФ.

Лечение больных туберкулезом проводят комплексно. Оно включает гигиено-диетический режим, химиотерапию (этиотропную противотуберкулезную терапию), патогенетическую терапию, коллапсотерапию (искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум), хирургическое лечение, а также лечение осложнений и сопутствующих заболеваний. При этом основным компонентом комплекса является этиотропная противотуберкулезная химиотерапия.

Диетические рекомендации

Химический состав диеты:

- Белки 120-150 г (в основном животного происхождения)
- Жиры до 120 г
- Углеводы от 300-500 г - Кальций 2-3 г - Фосфор 3-6 г
- Соль (15 г/сут, при экссудативных процессах 3—5 г/сут);
- Витамины (50% животного и растительного происхождения).

Энергетическая ценность питания –

- при строгом постельном режиме и режиме относительного покоя 2880—3000 ккал/сут,
- при обычном режиме — 3500—4000 ккал/сут.

При снижении индекса массы тела ниже 18,5 необходимо применять дополнительное белковое питание (НУТРИЭН ФТИЗИО, Нутриола, Нутриция)

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект). Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки после установления и верификации диагноза.

Критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями;
- регресс проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных), оцененных комплексом лучевых и специальных инструментальных (аппаратных) методов, специфичных для конкретного пораженного органа(системы);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

4.1. Режимы химиотерапии туберкулеза

Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

Режим химиотерапии определяется в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала больного.

Если наличие лекарственной устойчивости, полученной ускоренными методами ПЦР-диагностики, в последующем не подтверждается посевами, то при дальнейшем назначении ПТП учитываются данные ТЛЧ, полученные микробиологическими методами.

Если наличие ЛУ, полученной молекулярно-генетическими методами, в последующем не подтверждается микробиологическими методами вследствие того, что не получено роста МБТ, учитываются данные, полученные ускоренными методами.

Химиотерапия проводится в 2 фазы: фазу интенсивной терапии и фазу продолжения лечения.

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

Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.

Препараты, применяемые в лечении туберкулеза, подразделяются на:

- противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями) - изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин;
- противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) - канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, а также лекарственные средства, эффективность которых доказана для лечения туберкулеза.

Резервные лекарственные средства назначаются после положительного решения врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения;

Лекарственные средства, эффективность которых для лечения туберкулеза не доказана, но имеются рекомендации экспертов для лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью туберкулеза (ШЛУ-ТБ), назначаются по решению врачебной комиссии научно-исследовательского института туберкулезного профиля или противотуберкулезного учреждения, которому вменено осуществление функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации.

Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы, и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду

канамицину с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к амикацину. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами канамицином и стрептомицином обычно низкая. Кроме того, выделенные у больных штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом капреомицину.

Таблица 4

Препараты	Перекрестная резистентность
Рифабутин	Рифампицин и рифабутин имеют высокую перекрестную резистентность
Тиоамиды	Имеют 100% перекрестную резистентность. При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене inhA возможна устойчивость к тиоамидам.
Аминогликозиды и полипептид	Амикацин и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях in vitro доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций при устойчивости к офлоксацину.

Таблица 5

Режимы химиотерапии

Режим (сила рекомендаций)	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3* H R** Z E[S]	4*** H R** 4*** H R** E 12****H R** 12****H R** E
II	2-3* Km /Am R Z Fq [E]	6-9 ***R Z Fq [E]
III	6-8***** минимум 5 ПТП, к которым сохранена чувствительность Cm Lfx Z Pto/Eto Cs/Trd (PAS) [Km /Am] [E] [Mfx] [Thz] [Tp] [Bq]	10-12***** минимум 3-4 ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ Lfx Z Cs/Trd PAS (Pto/Eto) [E] [Mfx] [Thz] [Tp] [Bq]

Примечания.

* Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в месяцах при туберкулезе органов дыхания или любой другой локализации у взрослых больных – 2-3 месяца или более до конверсии мазка мокроты и получения результата ТЛЧ.

**При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией с назначением в схеме антиретровирусного лечения ингибиторов протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы R заменяется на Rb.

*** Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезе легких – не менее 4-х месяцев

**** Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе до 12 месяцев

*****Длительность интенсивной фазы 8 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения методами микроскопии и посева интенсивная фаза лечения может быть сокращена до 6 месяцев

***** Длительность фазы продолжения лечения 12 месяцев и более для пациентов, повторно получающих лечение по III режиму.

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Thz - тиацетазон, Tp – тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон), Ba- бедаквилин

Возможные варианты режимов и включения в них отдельных препаратов указаны после знака " / ". В квадратных скобках приведены режимы и препараты, назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобактерий.

C

- *Вq назначается при подтвержденной чувствительности МБТ к трем и более противотуберкулёзным препаратам из назначаемой комбинации.*
- *Вq применяется в течение 6 месяцев.*
- *Вq не рекомендуется применять с Mfx в связи с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.*
- *Данные о фармакокинетике Вq у больных ВИЧ-инфекцией ограничены. Препарат противопоказан при беременности и в период лактации, детям до 18 лет и пациентам старше 65 лет, а также при тяжелом течении почечной и печеночной недостаточностей.*

D

Глутамил-Цистеин-Глицин-динатрия (Глутоксим) потенцирует действие средств химиотерапии (изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин) на МБТ.

В составе комплексной терапии туберкулеза глутамил-цистеин-глицин-динатрия (глутоксим) 60 мг вводят 1 раз в сутки первые 10 дней ежедневно внутримышечно, последующие 20 дней глутоксим 60 мг вводят внутримышечно через день, одна инъекция в сутки. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1-6 месяцев.

Первый (I) режим химиотерапии - режим химиотерапии **лекарственно чувствительного туберкулеза** назначают больным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением любым установленным методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды, молекулярно-генетические исследования) и больным туберкулезом внелегочных локализаций:

- всем больным с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину (по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии).
- впервые выявленным больным до получения данных ТЛЧ возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

Кроме того, этот режим назначается больным органов дыхания **без бактериовыделения и высокого риска МЛУ**:

- впервые выявленным больным, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

C

*Пациенты с лекарственной чувствительностью возбудителя должны получать 6-месячный режим химиотерапии :
интенсивная фаза – не менее 2 месяцев изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол;*

фаза продолжения лечения – 4 месяца как минимум изониазид и рифампицин. Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулезных препаратов в течение всего курса лечения. Назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения не рекомендуется.

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Рифабутин назначается вместо рифампицина при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

В интенсивной фазе к режиму может быть присоединен стрептомицин. Стрептомицин не рекомендуется использовать при высоком уровне (50% и более) первичной лекарственной устойчивости к этому препарату. При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе он исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее чем на 3 месяца.

Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев. За этот срок больной должен принять 60 суточных доз комбинации из 4 основных препаратов.

При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии по решению ВК.

Решением ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена свыше 60 доз:

1. На 1 месяц (до 90 доз), в том числе до получения результатов ТЛЧ – при отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики.
2. На 2 месяца (до 120 доз) – при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации.

При получении данных о спектре лекарственной чувствительности возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии по решению ВК проводят коррекцию химиотерапии.

В фазе продолжения терапии назначают 2 или 3 основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина.

При подтвержденной впервые выявленным пациентам лабораторными исследованиями чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в фазе продолжения назначают 2 основных препарата – изониазид и рифампцин.

При распространенных формах туберкулеза любой локализации в фазе продолжения терапии назначают 3 основных препарата – изониазид, рифампцин и этамбутол – с той же продолжительностью фазы. При противопоказаниях к назначению этамбутола он заменяется на пиразинамид.

Фаза продолжения лечения при туберкулезе органов дыхания и внелегочном туберкулезе должна проводиться не менее 4 месяцев (120 доз), при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе – не менее 12 месяцев (360 доз).

При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения необходимо повторить ТЛЧ молекулярно-генетическим методом и по его результатам принять решение о режиме терапии.

В редких случаях при невозможности проведения ускоренных ТЛЧ по решению ЦВК больной может быть переведен на III режим в случае выполнения следующих условий:

- принято не менее 90 доз всех препаратов, составляющих режим интенсивной фазы,
- лечение проводилось под строгим контролем,
- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием препаратов и др.
- обеспечена приверженность больного к лечению.

При получении результата ТЛЧ проводится коррекция в зависимости от спектра ЛУ:

- при ЛУ к изониазиду – начинается новый курс по II режиму химиотерапии;
- при ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину – начинается новый курс по III режиму химиотерапии
- при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно – начинается III режим химиотерапии.

Второй (II) режим химиотерапии назначают всем больным с лекарственной устойчивостью МБТ по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина, по данным ТЛЧ на начало настоящего курса химиотерапии.

D

Второй (II) режим химиотерапии назначается только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального или 2-кратными результатами молекулярно-генетических методов (МГМ).

При устойчивости к изониазиду назначают режим из 5-ти препаратов: рифампицин, пипразинамид, этамбутол, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин)/или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет не менее 9 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

При устойчивости к изониазиду и этамбутолу назначают 4 препарата: рифампицин, пипразинамид, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

При устойчивости к изониазиду и одному или более препаратам резервного ряда (фторхинолону, аминогликозиду/капреомицину, протионамиду), препараты, к которым имеется резистентность микобактерий, больному не назначаются, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из 4, а в фазе продолжения как минимум из 3 препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. Пипразинамид рекомендуется сохранять в режиме химиотерапии на протяжении всего курса лечения.

При выявлении лекарственной устойчивости к канамицину и/или амикацину, назначают капреомицин.

Пипразинамид включается во второй режим химиотерапии на протяжении всего курса лечения.

Второй режим химиотерапии используется только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культуральных или МГМ методов, и наличия данных ТЛЧ к этамбутолу и канамицину.

В режим могут быть включены дополнительные противотуберкулезные препараты резерва по решению ЦВКК.

Второй режим не назначается в случаях расхождения данных различных ТЛЧ по

рифампицину.

Третий (III) режим химиотерапии (режим химиотерапии МЛУ туберкулеза) назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину.

С Резистентность МБТ к рифампицину является маркером МЛУ ТБ

Кроме того, по решению ЦВК туберкулезной больницы/фтизиопульмонологического центра субъекта РФ III режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ больным туберкулёзом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ МБТ:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом в случае выполнения следующих условий:
 - принято не менее 90 доз,
 - лечение проводилось под строгим контролем,
 - отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.
 - обеспечена приверженность больного к лечению.

После получения результатов ТЛЧ назначается режим ХТ, соответствующий полученному спектру ЛУ.

До начала лечения ТЛЧ как минимум на чувствительность к рифампицину должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическими методами диагностики.

С Режим химиотерапии МЛУ ТБ должен состоять как минимум из 5 наиболее эффективных препаратов

С Режим химиотерапии МЛУ ТБ обязательно должен включать аминогликозид или полипептид, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид

В интенсивной фазе III режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида, левофлоксацина, пиразинамида.

При установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину, но отсутствии данных ТЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают следующую комбинацию препаратов: Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto - капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, аминосалициловая кислота, протионамид или этионамид, которая при получении результатов ТЛЧ корректируется. При непереносимости левофлоксацина он может быть заменен на моксифлоксацин. При непереносимости левофлоксацина и моксифлоксацина или при противопоказаниях к их назначению в режим может быть включен офлоксацин. Кроме того в этом режиме могут быть использованы препараты, эффективность которых доказана для лечения туберкулеза, - перхлорон и глутоксим

В фазе продолжения по III режиму назначается 3-4 препарата с обязательным включением левофлоксацина и пиразинамида.

При отсутствии результатов ТЛЧ назначается стандартный режим – 6-8 Cm Lfx Z Pto/Eto Cs/Trd (PAS) [Km /Am] [E] [Mfx] [Thz] [Tp] [Bq] + 10-12 Lfx Z Cs/Trd (PAS) (Pto/Eto) [E] [Mfx] [Thz] [Tp] [Bq].

В интенсивной фазе назначается следующая схема препаратов: капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, или аминосалициловая кислота, протионамид или этионамид

В фазе продолжения лечение продолжается с отменой аминогликозида или капреомицина: левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин/ теризидон, аминосалициловая кислота или протионамид /этионамид

При тяжелом течении туберкулеза в схему лечения могут быть добавлен препарат группы 5.

Таблица 6

Алгоритм составления III режима химиотерапии по результатам ТЛЧ

Последовательность включения препаратов в режим	Лекарственные препараты	Комментарии
Группа №1 – Аминогликозиды и полипептид	Канамицин, амикацин, капреомицин	Назначить один из препаратов. Капреомицин назначить при устойчивости к канамицину/ или амикацину или при отсутствии данных ТЛЧ на канамицин/ или амикацин.
Группа № 2 - Фторхинолоны	Левифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин	Назначить один из фторхинолонов в максимальной дозировке. Предпочтение должно быть отдано левифлоксацину и/или моксифлоксацину. Моксифлоксацин назначить при ЛУ МБТ к офлоксацину.
Группа № 3 - Препараты первого (основного) ряда	Этамбутол, пиразинамид,	Этамбутол назначить при сохранении к нему чувствительности МБТ. Пиразинамид назначить на протяжении всего курса лечения.
Группа №4 Бактериостатические препараты второго (резервного) ряда	Аминосалициловая кислота, циклосерин или теризидон, этионамид или протионамид	Предпочтение должно быть отдано циклосерину/или теризидону и аминосалициловой кислоте. Этионамид/или протионамид применять с учетом переносимости и лекарственной устойчивости.
Группа №5 Препараты, эффективность которых доказана для лечения туберкулеза	Тиоуреидоиминотетилп иридины перхлорат (перхлорон) Бедаквилин	 Бедаквилин назначается в течение 6 месяцев

Длительность интенсивной фазы должна составлять 6-8 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения методами микроскопии и посева длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 3-6 месяцев. Длительность фазы продолжения лечения – 10-12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – не более 24 месяцев.

- С** Длительность химиотерапии МЛУ ТБ должна составлять не менее 18 месяцев
- С** Длительность интенсивной фазы режима химиотерапии при МЛУ ТБ должна

составлять не менее 8 месяцев

Интенсивная фаза лечения МЛУ ТБ проводится в специализированном стационаре (отделении) для лечения больных МЛУ ТБ. Фаза продолжения лечения проводится в санаторных и амбулаторных условиях при обязательном соблюдении всех принципов химиотерапии.

Во всех случаях вопрос о переходе к фазе продолжения и длительности лечения решает ВК.

Химиотерапия по III режиму назначается только при гарантии наличия полного набора противотуберкулезных препаратов на весь курс лечения и приверженности больного к лечению.

Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза назначают всем больным туберкулезом с установленной ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно (по решению ЦВК туберкулезной больницы/фтизиопульмонологического центра субъекта РФ).

D *Режим химиотерапии ШЛУ ТБ должен состоять как минимум из 6 наиболее эффективных препаратов*

D *Режим химиотерапии ШЛУ ТБ обязательно должен включать моксифлоксацин и пиразинамид*

Лечение ШЛУ-ТБ носит индивидуальный характер.

По решению врачебной комиссии после проведения консилиума врачей, который созывается по инициативе лечащего врача, с информированным согласием пациента назначается следующее индивидуальное лечение больному с ШЛУ-ТБ:

- все препараты I-го ряда, к которым может быть сохранена чувствительность (пиразинамид и/или этамбутол и/или стрептомицин),
- капреомицин (при устойчивости к стрептомицину, канамицину, амикацину),
- левофлоксацин или фторхинолоны последнего поколения, официально не зарегистрированные как противотуберкулезные (моксифлоксацин, гатифлоксацин),
- препараты резервного ряда, к которым может быть сохранена чувствительность (протионамид/этионамид, циклосерин/теризидон или ПАСК),
- тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон), бедаквилин и другие противотуберкулезные средства, имеющие разрешение для лечения МЛУ-ТБ,
- изониазид в высоких дозах внутривенно определенным группам больных.

Примерная схема лечения:

Cm Mfx Z Cs/Trd PAS[E] [Tp] [Bq] [Lzd Amx Imp Clr*] [H].

Если спектр лекарственной устойчивости широкий и среди лекарств, к которым сохранена чувствительность, нет набора из 4-5 препаратов, к лечению могут быть добавлены сострадательные лекарственные средства*:

- линезолид,
- кларитромицин,
- имипенем с циластатином,
- амоксициллин с клавулановой кислотой.

*Препараты, не зарегистрированные в РФ как противотуберкулезные,: Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp - имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин.

Необходимо учитывать, что валидированный метод определения устойчивости/чувствительности к линезолиду отсутствует, поэтому лабораторные

результаты могут расходиться с клиническим результатом.

Если длительность лечения больного должна быть больше, чем разрешено в инструкции к ПТП, длительность лечения больного может быть увеличена после проведения консилиума врачей и в соответствии с решением врачебной комиссии.

Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах.

В фазу продолжения применяют минимум 4 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность.

Общая длительность лечения больных ШЛУ ТБ не менее 24 месяцев.

Решение о назначении больному ШЛУ ТБ режима химиотерапии принимается ЦВК туберкулезной больницы/фтизиопульмонологического центра субъекта РФ.

Препараты, не зарегистрированные в РФ как противотуберкулезные, должны быть включены в режим химиотерапии больного ШЛУ ТБ по решению ВК противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям на весь курс лечения. Продление длительности применения лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ как противотуберкулезные, свыше срока указанного в инструкции оформляется ВК.

Прием препаратов по III режиму и при ШЛУ ТБ осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе, и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Суточная доза в стационаре принимается в один, два или три приема, а амбулаторных условиях – в один прием. Больные, получающие ПТП дробно в стационаре, по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

Химиотерапия по III и при ШЛУ ТБ назначается с учетом веса и коррекцией дозировок по мере его увеличения.

4.2. Химиотерапия на основе результатов молекулярно-генетических методов

Перед началом лечения у каждого больного туберкулезом исследуются два образца диагностического материала на содержание МБТ молекулярно-генетическим и культуральным методом на жидких и твердых средах с определением лекарственной устойчивости молекулярно-генетическими методами и спектра лекарственной чувствительности возбудителя – микробиологическими методами.

При использовании молекулярно-генетических методов диагностики лекарственной чувствительности МБТ назначение/коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

1. Первоначально на основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.

2. В последующем на основании результата ТЛЧ на жидких или твердых средах к препаратам основного и резервного ряда. При двукратном подтверждении ЛУ к изониазиду и рифампицину молекулярно-генетическим методом на предыдущем этапе исследования лекарственной чувствительности методами посева к этим препаратам не проводятся.

При расхождении данных ТЛЧ для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

Таблица 7

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к рифампицину молекулярно-генетическим методом (МГМ)

Результаты анализа генов <i>groV</i>	Чувствительность МБТ к R	Режим химиотерапии	Изменение/коррекция режима химиотерапии
мутации в гене <i>groV</i> не выявлены	чувствительны к R	I режим	При выявлении ЛУ МБТ культуральным или др. методом – назначается режим химиотерапии согласно данным ТЛЧ
мутации в гене <i>groV</i> выявлены	устойчивы к R	III режим	Коррекция режима III по результатам данных ТЛЧ к другим ПТП 1 и 2 ряда*

При несовпадении данных МГМ и культурального метода (по МГМ определяется устойчивость к рифампицину, а культуральным методом чувствительность к нему) необходимо:

- - при выявлении чувствительности МГМ и устойчивости микробиологическими методами – принять результат микробиологических методов как истинный,
- - при выявлении устойчивости МГМ и чувствительности к этому же препарату микробиологическим методом
- – повторить МГМ и микробиологическое исследование. При двукратном выявлении мутаций, определяющих устойчивость к препарату, МГМ назначается III режим химиотерапии, вне зависимости от результатов микробиологических исследований.

По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими методами или методами посева на жидких средах, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам первого ряда, канамицину, офлоксацину, проводится коррекция:

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;
- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;
- при сохранении чувствительности к этамбутолу, его вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения;
- пипразинамид, применяют на протяжении всего курса лечения;
- циклосерин, аминосалициловая кислота включаются в режим химиотерапии в независимости от данных ТЛЧ

Таблица 8

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)			
	до 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	4-6 мг/кг	200-300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	10-20 мг/кг	450-600 мг	600 мг	600 мг
Рифабутин	5 мг/кг	200-300 мг	300 мг	300-450 мг
Пипразинамид	30-40 мг/кг	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
Этамбутол	15-25 мг/кг	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Стрептомицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)			
	до 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Канамицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Офлоксацин		800 мг	800 мг	800 мг
Левифлоксацин		750 мг	750 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин		400 мг	400 мг	400-600 мг
Протионамид, этионамид	15-20 мг/кг	500-мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин	15-20 мг/кг	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон		600 мг	600 мг	900 мг
ПАСК	150 мг/кг	8 г	8-10 г	12 г
Тиоуреидоимино- метилпиридиния перхлорат (Перхлорон)		9,5-12,5 мг/кг. 400-600 мг	800-1000 мг	1000-1200 мг
Тиоацетазон	0,0005-0,001 мг/кг	100 мг	100-150 мг	150 мг
Бедаквилин		400 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 22 недель		
Линезолид	600 мг 2 раза в день, после 4-6 недель – 600 мг в день			
Кларитромицин	15 мг/кг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Имепенем / циластатин	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 6 часов	500-1000 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов
Амоксициллина клавуланат	45 мг/кг (расчет на амоксициллин)	2000 мг	2000 мг	2000 мг
Клофазимин	3-5 мг/кг	200-300 мг	200-300 мг	300 мг

Суточные дозы изониазида, рифампицина, рифабутина, пиразинамида, этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (перхлорон), бедаквилина – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови.

Суточные дозы препаратов протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, ПАСК и прочие лекарственные средства могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов.

4.3. Показания для направления больных туберкулезом в вышестоящую медицинскую организацию

В областные/краевые/республиканские медицинские противотуберкулезные организации с возможностью проведения ускоренных методов определения лекарственной чувствительности должны быть направлены:

- больные с остро прогрессирующими формами туберкулеза;
- больные с высоким риском МЛУ/ШЛУ ТБ и сопутствующими заболеваниями;
- больные с тотальной лекарственной устойчивостью или при сохранении чувствительности к одному или двум резервным противотуберкулезным препаратам;
- больные с сохраняющимся бактериовыделением по методу микроскопии мокроты после 3-х месяцев интенсивной фазы химиотерапии по I режиму, если к этому времени отсутствуют данные о наличии лекарственной устойчивости возбудителя;

- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой, но с негативацией мазка мокроты, после 3-х месяцев интенсивной фазы химиотерапии по I режиму.

В вышестоящих медицинских организациях лечение таких больных проводят в соответствии с результатами ускоренных методов определения ЛУ МБТ (предпочтительнее молекулярно-генетических). В ожидании результатов ТЛЧ МБТ лечение проводят в соответствии с показаниями по I или III режиму. При невозможности транспортировки больного, необходимо направить патологический материал в бактериологическую лабораторию вышестоящей медицинской организации для проведения ТЛЧ. Коррекция химиотерапии может быть проведена по решению ЦВК медицинской организации, в котором находится больной, но после получения результата ТЛЧ и рекомендаций по продолжению химиотерапии из вышестоящей медицинской организации.

4.4. Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия больных туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения больных туберкулезом и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на состояние различных систем организма больного туберкулезом.

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, применением диагностических методов для оценки имеющихся соответствующих нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармако-экономической эффективности.

Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться клинические, лучевые, функциональные, иммунологические, лабораторные (в т.ч. биохимические), инструментальные, морфологические методы, опрос и тестирование.

Патогенетическая терапия направлена на:

- коррекцию нарушений, вызванных прогрессированием туберкулеза, в том числе:
 - коррекцию синдрома системного воспалительного ответа;
 - подавление выраженных воспалительных реакций;
 - нормализацию вторичных иммунодефицитных состояний;
- восстановление структур и систем организма, которые были нарушены/утрачены в ходе патологического процесса, в т.ч.:
 - нормализацию сурфактантной системы;
 - усиление вялотекущих воспалительных реакций;
 - нормализацию антиоксидантной системы;
 - коррекцию адаптационных реакций организма.

4.4.1. Группы препаратов, рекомендуемые для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза

Группы препаратов патогенетического воздействия, рекомендуемые к использованию при химиотерапии туберкулеза в соответствии с показаниями:

- Иммуномодуляторы, разрешенные к использованию при туберкулезе
- Дезинтоксикационные

- Противовоспалительные
- Десенсибилизирующие
- Антиоксидантные
- Антигипоксантами
- Витаминные препараты
- Сурфактантная терапия
- Активаторы вяло текущих процессов

С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, по показаниям применяются следующие группы препаратов:

- Гепатопротекторные
- Витамины группы В
- Препараты калия
- Антигистаминные
- Бронходилататоры
- Противовоспалительные нестероидные
- Кортикостероидные
- Тиреозамещающие гормоны
- Противосудорожные
- Противорвотные
- Пробиотические
- Н2- блокаторы, ингибиторы протонного насоса, антацидные
- Антидепрессанты, седативные, нейролептические, анксиолитические

4.5. Коллапсотерпия

D

В комплексное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ и деструктивными процессами в легком (легких) рекомендуется включать коллапсотерапию, как минимум пневмоперитонеум (ПП)

Показания и противопоказания к применению искусственного пневмоторакса (ИП) и пневмоперитонеума (ПП).

Показания:

1. Формирование ИП на стороне поражения показано при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у больных при непереносимости основных химиопрепаратов (ХП), лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканы.

2. Формирование ИП на стороне наименьшего поражения показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки больного к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого.

3. Формирование двустороннего пневмоторакса показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном туберкулезе у больных при непереносимости основных химиопрепаратов, лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваниях и др. состояниях, ограничивающих возможности проведения адекватной ХТ.

ИП противопоказан:

1. При следующих клинических формах:

- Казеозная пневмония;
- Цирротический туберкулез легких.
- Экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП;

2. При кавернах:

- размерами более 6 см;
- расположенных в цирротических участках легкого;
- примыкающих к плевре;
- блокированных кавернах (противопоказание временное).

3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;
- активное воспаление бронхов любой природы;
- стеноз бронха 2-3 ст;
- 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);

4. Возраст старше 60 лет.

Показания для пневмоперитонеума:

- деструктивные процессы в средне-нижних отделах легких независимо от клинической формы
- деструктивные процессы в верхних долях легких и противопоказании ИП
- при рецидивирующем кровохарканье

III противопоказан :

- «Блокированные» каверны
- Милиарный туберкулез
- Дыхательная недостаточность II-III степени
- Воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии , паховые, перерастянутый брюшной пресс.
- Активный туберкулёз органов малого таза
- ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов
- Амилоидоз внутренних органов
- Ранний послеоперационный период на органах брюшной полости

Показания к применению комбинированной коллапсотерапии (ИПП+ИПТ):

- двусторонний деструктивный туберкулёз лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулёз с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение

Клапанная бронхоблокация

Технология клапанной бронхоблокации (КББ) применяется для лечения

тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фибрознокавернозном туберкулезе и противопоказаниях к хирургическому лечению. КББ противопоказана при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

4.6. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и при проведении химиотерапии

Показания к хирургическому лечению:

- Установление диагноза при невозможности исключить (подтвердить) диагноз туберкулеза другими методами диагностики.
- Ликвидация источника выделения МБТ при наличии полостей распада на фоне контролируемой ХТ.
- Ликвидация источника МБТ при туберкулемах на фоне контролируемой химиотерапии.
- Осложнения и последствия туберкулеза легких.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- При туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкулемы не менее 1 месяца).
- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.
- В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ.
- Общая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 4 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, 6 месяцев - при наличии моно- или полирезистентности МБТ, 12 месяцев - при МЛУ/ШЛУ ТБ вне зависимости от длительности дооперационного периода. При неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя общая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 месяцев.
- Режимы химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляют в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и /или методом посева на жидких/плотных средах, полученного из операционного материала.

4.7. Особые ситуации при лечении туберкулеза

4.7.1. ВИЧ – инфекция.

До начала лечения необходимо проведение ускоренных молекулярно-генетических тестов для определения ЛУ МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину.

- Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев при туберкулезе с сохраненной чувствительностью МБТ или 12 месяцев – с лекарственной устойчивостью, но не МЛУ. Длительность фаз

лечения может быть увеличена по решению ВК. Длительность лечения при МЛУ/ШЛУ туберкулезе - в соответствии с IV и V режимами химиотерапии.

- Рекомендованные режимы лечения как лекарственно чувствительного, так и лекарственно устойчивого туберкулеза остаются одинаковыми вне зависимости от наличия или отсутствия у больных ВИЧ – инфекции
- При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифампицином и рифабутином (табл. 5).
- При высоком риске МЛУ по решению ЦВКК головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ больному назначается IV режим химиотерапии до получения результатов ТЛЧ
- Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по I режиму или режиму лечения с ЛУ, но не МЛУ, без применения антиретровирусной терапии (АРВТ), наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом.
- При прогрессировании туберкулеза в течение 1 месяца при лечении по I режиму химиотерапии по решению ЦВКК головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ больной может быть переведен на IV режим химиотерапии до получения результатов ТЛЧ.
- Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в первые три месяца АРВТ может быть связана с синдромом восстановления иммунной системы (СВИС). Для дифференциальной диагностики СВИС и МЛУ ТБ необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ.
- Противовирусная терапия назначается и контролируется врачом-инфекционистом в соответствии с рекомендациями Российского Национального научного общества инфекционистов и Всемирной Организации Здравоохранения.

Таблица 9

Взаимодействие рифампицина, рифабутин (Rb) и противовирусных препаратов

Антиретровирусный препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин	Рифабутин
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю.
Этравирин (ETR)	R – не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю.
Фозампренавир (FPV)	R – не используется	FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Индинавир (IDV)	R – не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Невирапин (NVP)	R – не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Нелфинавир (NFV)	R – не используется	NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Саквинавир (Инвираз SQV)	R – не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавириом
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	R – не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Атазанавир (ATV)	R – не используется	ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг

		через день или 3 раза в неделю.
Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром	R – не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL - 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Энфувиртид (T-20)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов

Антиретровирусная терапия рекомендуется ВИЧ-инфицированным больным с ЛУ-туберкулезом, нуждающимся в лечении препаратами второго ряда, вне зависимости от количества CD4+ клеток. Антиретровирусную терапию рекомендуется начинать как можно раньше после начала противотуберкулезной терапии (в первые 8 недель).

Казеозная пневмония, милиарный туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит являются показаниями для применения ускоренного молекулярно-генетического метода определения ЛЧ МБТ в сроки не более 48 ч. По решению ВК к I режиму химиотерапии в интенсивной фазе лечения может быть присоединен канамицин или амикацин. В интенсивной фазе противотуберкулезные препараты вводятся преимущественно парентерально.

По решению ВК по жизненным показаниям может быть назначен III или IV режим химиотерапии до получения данных ТЛЧ.

4.7.2. Сахарный диабет.

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида, а также бедаквилина. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3.00. в связи с усилением гипогликемических препаратов особенно в ночное время. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). При назначении 1 и 3 режима химиотерапии и наличии противопоказаний к назначению этамбутола, он отменяется, а длительность лечения увеличивается на 3 и более месяцев. При распространенном процессе по решению ВК в режим химиотерапии может быть включен инъекционный препарат при сохранении чувствительности к изониазиду и рифампицину.

4.7.3. Беременность

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. При лечении лекарственно чувствительно туберкулеза у беременной женщины из режима исключается пиразинамид и стрептомицин. При необходимости применения препаратов резерва лечение начинают во втором триместре беременности или же ранее в случае тяжелого состояния пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением

инъекционных и других препаратов. При беременности нельзя назначать этионамид, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда, бедаквилин.

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

- Беременные с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением участкового акушера – гинеколога. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового фтизиатра.
- Тактика ведения беременности обсуждается акушером – гинекологом совместно с фтизиатром. При возникновении акушерских осложнений во время беременности лечение больных туберкулезом не отличается от стандартов, принятых в акушерстве. При необходимости беременную следует направлять для лечения в отделение патологии беременности при специализированных родильных домах или в наблюдательное отделение родильного дома общего профиля.
- Госпитализация женщин с остаточными изменениями, из очага туберкулезной инфекции, из группы риска в палату патологии беременности осуществляется за 2 недели до родов.
- Госпитализация беременных с активным туберкулезом легких осуществляется в различные сроки беременности в связи с необходимостью проведения противотуберкулезного лечения (от 2-х месяцев и более, до излечения от туберкулеза).

Ведение родов у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

- План ведения родов составляется совместно фтизиатром и акушером – гинекологом. У большинства женщин ведение родов консервативное. При тяжелых формах туберкулеза с наличием легочно – сердечной недостаточности в первом периоде родов вопрос решается в пользу кесарева сечения. Показаниями к оперативному родоразрешению могут явиться общие акушерские осложнения. При несвоевременном излитии околоплодных вод или слабости родовой деятельности необходима своевременная стимуляция родовой деятельности.
- Во втором периоде родов у больных с кавернозной и диссеминированной формой туберкулеза рекомендуется выключение потужного периода родов. Это же целесообразно при родоразрешении больных с искусственным пневмотораксом.
- В третьем периоде родов необходимо проводить профилактику гипотонического кровотечения.

Ведение послеродового периода у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

- При наличии активного туберкулезного процесса, особенно с бактериовыделением, после первичной обработки (через 10-15 минут после рождения) необходима изоляция новорожденного сроком на 6-8 недель в случае проведения БЦЖ – вакцинации.
- Все новорожденные от матерей, больных туберкулезом, должны быть вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М, в зависимости от состояния новорожденного. Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05мг в 0,1мл растворителя. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3-7 сутки жизни. Сроки вакцинации детей, родившихся от матерей, больных туберкулезом органов дыхания, устанавливаются врачом – неонатологом совместно с фтизиатром.
- Дети, не вакцинированные в период новорожденности, получают вакцину БЦЖ-М. Детям в возрасте 2 месяцев и старше предварительно проводят пробу Манту с 2ТЕ РРД-Л и вакцинируют только туберкулин – отрицательных.
- Родильница, больная активным туберкулезом, должна быть переведена для дальнейшего лечения в туберкулезный стационар. Тактика в отношении перевода

ребенка, при необходимости, в отделение патологии новорожденных детской больницы решается врачом неонатологом родильного дома.

- В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо произвести рентгенологическое исследование органов дыхания, на основании которого будет определяться тактика в отношении дальнейшего лечения, а также возможности грудного вскармливания.

4.7.4. Грудное вскармливание.

При лечении активного туберкулеза у кормящей матери, ребенка переводят на искусственное вскармливание.

4.7.5. Почечная недостаточность.

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом. При тяжелом течении почечной недостаточности противопоказан бедаквилин.

Таблица 10

Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Изониазид	300 мг однократно ежедневно или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	25 – 35 мг/кг/день 3 раза в неделю
Этамбутол	15 – 25 мг/кг/день 3 раза в неделю
Офлоксацин	600 – 800 мг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750 – 1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в день
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Протионамид	250 – 500 мг в день
Этионамид	250 – 500 мг в день
Аминосалициловая кислота**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Канамицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Амикацин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***

* - приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

** - натриевая соль аминсалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.

*** - возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

4.7.6. Печеночная недостаточность.

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид, бедаквилин. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, аминсалициловая кислота, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

4.7.7. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо пролечить его одновременно от язвенной болезни и туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий,

железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

4.7.8. Судорожные состояния.

У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя применять циклосерин и теризидон, с осторожностью - изониазид. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

4.7.9. Психические нарушения.

Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром

4.7.10. Наркотическая зависимость.

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

4.7.11. Пожилой возраст (60-75 лет).

Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг. Назначение бедаквилина не показано.

4.8. Побочные действия

Для мониторинга побочных действий противотуберкулезных препаратов в процессе лечения необходимо проводить исследования:

- клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно;
- определения уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных препаратов и линезолида;
- уровень тиреотропного гормона при назначении протинамида и\или ПАСК;
- уровень мочевой кислоты ежемесячно;
- осмотр ЛОР-врача и аудиометрия ежемесячно при назначении инъекционных препаратов резерва;
- осмотр окулиста до начала лечения;
- осмотр психиатра до начала лечения, а затем ежемесячно в период ИФЛ при назначении фторхинолонов, циклосерина, теризидона;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно.

Таблица 11

Побочные действия противотуберкулезных препаратов

Побочное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения (сила рекомендаций)
6.1. Судороги	Cs, H, Fq	Для снижения токсического действия фторхинолонов и циклосерина применять с профилактической целью глицин (3 таблетки в день) и глютаминовую кислоту (6 таблеток в день). 1. Отмена препарата, вызвавшего судороги.

Побочное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения (сила рекомендаций)
		2. Консультация психиатра. 3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра. 3. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.
6.2. Периферическая нейропатия	Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq	Для снижения токсического действия фторхинолонов и циклосерина применять с профилактической целью глицин (3 таблетки в день) и глютаминовую кислоту (6 таблеток в день). 1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность. 3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа амитриптилина, нестероидными противовоспалительными препаратами. 4. Снизить дозу соответствующего препарата. 5. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
6.3. Снижение слуха	S, Km, Am, Cm, Clr.	1. Провести аудиографию. 2. Назначить капреомицин, если к нему сохранена чувствительность. 3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 4. При неустраимых побочных действиях отменить препарат. 5. Слухопротезирование при снижении слуха.
6.4. Психоз	Cs, H, Fq, Eto/Pto,	Для снижения токсического действия фторхинолонов и циклосерина применять с профилактической целью глицин (3 таблетки в день) и глютаминовую кислоту (6 таблеток в день). 1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза. 2. Назначить консультацию психиатра. 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
6.5. Депрессия	Cs, H, Eto/Pto, Fq	Для снижения токсического действия фторхинолонов и циклосерина применять с профилактической целью глицин (3 таблетки в день) и глютаминовую кислоту (6 таблеток в день). 1. Групповые или индивидуальные консультации психолога. 2. Консультация психиатра. 3. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, амитриптилин) 3. Снизить дозу соответствующего препарата. 4. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
6.6. Гипотиреоз	PAS, Eto/Pto	1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы. 2. Назначить консультацию эндокринолога. 3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.
6.7. Тошнота и рвота	R, PAS, Eto/Pto, H, E, Z, Bq.	1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. 2. Назначить противорвотную терапию (церукал). 3. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
6.8. Гастрит	Eto/Pto, PAS	1. Отменить соответствующие препараты на 1 – 7 дней. 2. Назначить H2 – блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов) 3. Снизить дозу соответствующего препарата.

Побочное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения (сила рекомендаций)
		4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.
6.9. Гепатит	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E , Fq, Bq	Для предотвращения токсического действия на печень с профилактической целью применять гепатопротекторы. 1. При повышении уровня трансаминаз в 4 и более раз прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. 2. Исключить другие вероятные причины гепатита. 3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию. 4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты 5. Возобновить прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.
6.10. Нефротоксичность	S, Km, Am, Cm	1. Отменить соответствующий препарат. 2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее назначались аминогликозиды. 3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек 4. Уточнить влияние всех других противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина.
6.11. Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, S	1. Определить уровень калия в сыворотке крови. 2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция. 3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция
6.12. Неврит зрительного нерва	E	1. Отменить этамбутол. 2. Назначить консультацию офтальмолога. 3. При подтверждении диагноза препарат исключить
6.13. Артралгия	Z, Fq, Bq	1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. Снизить дозу соответствующего препарата. 3. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

4.9. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Больным ВИЧ-инфекцией рекомендуется химиопрофилактика изониазидом в течение не менее 6 месяцев и раннее назначение АРВТ до возникновения выраженного иммунодефицита и развития вторичных заболеваний.

Необходимо интенсивное выявление случаев туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, предоставление противотуберкулезного лечения надлежащего качества и строгое соблюдение мер инфекционного контроля.

4.10. Организация мониторинга за лечением туберкулеза

Цели мониторинга:

- обеспечение правильной и эффективной организации лечебно-диагностического процесса на всех уровнях оказания противотуберкулёзной помощи;
- получение оперативной информации, анализ и оценка результатов реализации мероприятий, направленных на совершенствование диагностики и лечения больных туберкулёзом;

- выявление проблем, в организации лечебно-диагностического процесса и принятие управленческих решений направленных на совершенствование диагностики и лечения больных туберкулёзом с последующей разработкой предложений по их решению.
- получение унифицированных данных по результатам обследования и лечения больных туберкулёзом, сопоставимых с данными международной статистики.

Мониторингу подлежат все больные туберкулёзом, выявленные и/или получающие лечение на территории субъекта Российской Федерации.

4.10.1. Определения случаев

Для формирования когорт, в рамках которых проводится оценка результатов лечения, используются следующие определения случаев:

- Туберкулёз с бактериологическим подтверждением – случай, при котором образец биологического материала, взятый непосредственно перед началом текущего курса химиотерапии, имеет положительный результат, подтвержденный микробиологическими или молекулярно-генетическими методами, лицензированными для использования на территории Российской Федерации.
- Туберкулёз с клинически установленным диагнозом – случай активного туберкулёза, не имеющий подтверждения микробиологическими или молекулярно-генетическими методами.
- Впервые выявленный больной – случай, который ранее не принимал противотуберкулёзные препараты в виде основного курса лечения туберкулёза, или принимал их менее 1 месяца.
- Больной рецидивом туберкулёза – случай, у которого предыдущий курс химиотерапии был завершён эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулёза.
- Случай лечения после неэффективного курса химиотерапии – случай лечения больного, предыдущий курс химиотерапии которого завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии» или «перерегистрирован».
- Случай лечения после прерывания курса химиотерапии – случай лечения больного, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотерапии».
- Прочие случаи лечения – случаи лечения больных, не попадающие ни под одну из предыдущих категорий (результат их последнего курса химиотерапии неизвестен или не подтверждён документально).
- Случай лечения больного без устойчивости к рифампицину – случай лечения больного по стандартному режиму химиотерапии, не предусматривающему лечение больных с устойчивостью к рифампицину, включая МЛУ/ШЛУ.
- Случай лечения больного с устойчивостью к рифампицину (РУ) МБТ – случай лечения больного по режиму, предусмотренному для больных с лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину.
- Случай лечения больного с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ – случай лечения больного по режиму, предусмотренному для больных с лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину.
- Случай лечения больного с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ – случай лечения больного по режиму химиотерапии, предусмотренному для больных с одновременной лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из инъекционных противотуберкулёзных препаратов – канамицину (амикацину) или капреомицину.

4.10.2. Для случаев лечения туберкулёза без устойчивости к рифампицину и полирезистентности.

По окончании курса химиотерапии, но не более года после регистрации случая, предусмотрена регистрация следующих исходов лечения:

- Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением – регистрируется у случаев лечения больных туберкулёзом лёгких, имевших бактериологическое подтверждение диагноза по образцу мокроты до начала лечения, и имевшего как минимум два отрицательных результата микроскопии или посева мокроты на последнем месяце лечения и, по меньшей мере, один раз до этого. При этом больной принял все предусмотренные режимом лечения дозы противотуберкулёзных препаратов и у него отсутствуют клинические признаки активного туберкулёза, требующие проведения больному повторного курса лечения.
- Эффективный курс химиотерапии с клиническим подтверждением – регистрируется у случаев лечения больных, принявших все предусмотренные режимом дозы противотуберкулёзных препаратов, у которых отсутствуют клинические и бактериологические признаки активного туберкулёза, но у которых невозможно зарегистрировать исход «эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением».
- Неэффективный курс химиотерапии – регистрируется в случае:
 - появления бактериовыделения на 5 месяце или позднее;
 - при отсутствии бактериовыделения до начала лечения определяется отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика
 - в конце курса лечения у больного сохраняются клинико-рентгенологические и лабораторные признаки активного туберкулёза, требующие проведения повторного курса лечения.
- Перерегистрирован – больной перерегистрирован для прохождения лечения по режиму химиотерапии, предусмотренному для больных с лекарственной устойчивостью как минимум к рифампицину (включая МЛУ/ШЛУ).
- Продолжает лечение – случаи лечения больных, продолжающие химиотерапию более 1 года (с туберкулёзным менингитом или костно-суставным туберкулёзом).
- Умер от туберкулёза – случай, завершившийся летальным исходом от туберкулёза.
- Умер от других причин – случай, завершившийся летальным исходом не от туберкулёза
- Прервал курс химиотерапии – исход случаев лечения, при которых больные не начинали лечение или прервали его на 2 месяца подряд и более.
- Выбыл – больной, выбывший из административной территории или переведенный из одного ведомства в другое, окончательный результат лечения которого не известен.

4.10.3. Для случаев лечения больного с устойчивостью к рифампицину, включая МЛУ/ШЛУ (включая приравненных к ним больных с высоким риском МЛУ-туберкулёза и полирезистентностью с одновременной устойчивостью МБТ к изониазиду, пиразинамиду и этамбутолу).

По окончании курса химиотерапии, но не более чем через два года после регистрации случая предусмотрена регистрация следующих исходов лечения:

- Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением – регистрируется у случаев лечения больных, имеющих не менее трёх последовательных отрицательных результатов посева мокроты, сделанных с интервалом, по меньшей мере, 30 дней после завершения интенсивной фазы лечения.
- Эффективный курс химиотерапии с клиническим подтверждением – регистрируется у случаев лечения больных, принявших все предусмотренные режимом дозы противотуберкулёзных препаратов, у которых отсутствуют клинические и

бактериологические признаки активного туберкулёза, но у которых невозможно зарегистрировать исход «эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением».

- Неэффективный курс химиотерапии регистрируется в случае:
 - прекращения лечения вследствие побочных реакций;
 - замены двух и более противотуберкулёзных препаратов из-за получения информации о дополнительной лекарственной устойчивости или непереносимости;
 - продолжения бактериовыделения к окончанию интенсивной фазы;
 - возобновления бактериовыделения в фазе продолжения химиотерапии.
- Умер от туберкулёза – случай, завершившийся летальным исходом от туберкулёза.
- Умер от других причин – случай, завершившийся летальным исходом не от туберкулёза
- Прервал курс химиотерапии – исход случаев лечения, при которых больные не начинали лечение или прервали его на 2 месяца подряд и более.
- Не оценен – больной, выбывший из административной территории или переведенный из одного ведомства в другое, окончательный результат лечения которого не известен, либо результат его лечения не оценен.

5. Список литературы

1. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе. Медицинский альянс 2012; 1; 5-38.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 апреля 2006 г. N 316 г. Москва. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330 "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации".
4. Ерохин В.В., Ловачёва О.В., Лепёха Л.Н., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Розенберг О.А. Комплексное лечение деструктивного туберкулёза лёгких с использованием препарата природного сурфактанта “сурфактант-БЛ”. Методические рекомендации. Москва, 2010. 22с.
5. Ерохин В.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г. Биочиповая технология повышает эффективность лечения МЛУ туберкулёза. Современные медицинские технологии. - 2010. -№5. С.82-83.
6. Васильева И.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Эффективность режима химиотерапии по результатам биочипового метода определения МЛУ МБТ.
7. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.- Туберкулез и болезни легких, 2011. – № 4.- С.81.
8. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зими́на В.Н. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.- Туберкулез и болезни легких, 2010 – С. 17-20.
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зими́на В.Н., Черноусова Л.Н.. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя. - Туберкулез и болезни легких, 2011. - № 10. - С. 28.
10. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. - Туберкулез и болезни легких, 2012.-№4.- С. 3-8.
11. Васильева И.А., Сигаев А.Т., Чуканов В.И. Искусственный пневмоперитонеум в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких, выделяющих лекарственно устойчивые микобактерии туберкулёза. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. -М.-2006. -№8. С.23-26.

12. Багдасарян Т.Р., Чуканов В.И., Васильева И.А. Пневмоперитонеум в лечении больных лекарственно устойчивым туберкулёзом лёгких. Сборник трудов Республиканской научн-практ. конф. "Организация борьбы с туберкулёзом в Беларуси в условиях повышенного роста лекарственной резистентности МБТ", Беларусь. Брест, 2006. С.27
13. Розенберг О.А., Ловачёва О.В., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Шергина Е.А. Ерохин В.В. Сурфактант-терапия при лечении деструктивного туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. -М. -2011. -№5. С.136-137
14. Ловачёва О.В., Шумская И.Ю., Туровцева Ю.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Эндобронхиальный клапан в лечении деструктивного лекарственно устойчивого туберкулёза. Туберкулёз и болезни лёгких. -М. -2011. -№5. С.28-29
15. Ловачёва О.В., Сивокозов И.В., Эргешов А.Э., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с деструктивным туберкулёзом лёгких. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. -М. -2008. -№10. С.58-61
16. А. В. Левин, Е. А. Цеймах, П. Е. Зимонин Применение клапанной бронхоблокации при осложнённом туберкулёзе лёгких. - Барнаул, 2008. - 29 с.
17. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ. – Проблемы туберкулеза, 2003. - №2.- с. 50-53
18. 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, 69-75.
19. Баласанянц Г.С., Галкин В.Б. . Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью – актуальная эпидемиологическая проблема . - Профилактическая и клиническая медицина. – СПб., 2011. - № 3 - С.138 – 142
20. Самойлова А.Г., Васильева И.А., Иванов А.К., Галкин В.Б., Марьяндышев А.О., Яблонский П.К.. Эффективность стандартных режимов химиотерапии в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя.// Туберкулез и болезни легких.- 2012, №8. - стр.23-29
21. Торкатюк Е.А., Баласанянц Г.С. Современные проблемы широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. -Инфекция и иммунитет. Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2012. - Том 2, № 1–2. – С.327.
22. Belilovsky E, Galkin V, Danilova I. Long-term outcomes of treatment of new pulmonary tuberculosis patients in view of MDR-TB treatment effectiveness. - /43st Union World Conference on Lung Health, Malaysia, abstract book – 2012. —V.16, N12.- S. 183. - PC-791-15
23. Balasanyants G., Belilovsky E., Galkin V., Yablonsky P., Shulgina M. Formation of MDR/XDR-TB indicators in the North-West District of Russia - The International J. of Tuberculosis and Lung Disease. 44st Union World Conference on Lung Health, abstract book - Paris, 2013.- V.17, N12.- S. 492-493. (PC-915-03)
24. Vasilyeva I, Samoilova A, Chernousova L, Larionova E. Analysis of patterns of multidrug-resistance in M. tuberculosis PS-852-28 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, - volume 15, number 11, November 2011, supplement 3. - S 159
25. Vasilyeva I, Samoilova A., Bagdasaryan T., Ergeshov A. Linezolid in complex treatment of XDR-TB patients. European Respiratory Journal, 21-th ERS Annual Congress, Abstract book, Amsterdam, The Netherlands -2011. P.811s
26. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J., Arentz M., Bauer M., Bayona J., Blanc L., Caminero J.A, Daley C.L., Duncombe C., Fitzpatrick C., Gebhard A., Getahun H., Henkens M., Holtz T.H., Keravec J., Keshavjee S., Khan A.J., Kulier R., Leimane V., Lienhardt C., Lu C., Mariandyshev A. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J 2011; 38: 516–528.
27. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, WHO, 2011. p.33
28. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2006, Geneva, WHO, 174p.
29. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, WHO, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.3).
30. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva, WHO, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.7).

31. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 153–161.
32. Resolution WHA62.15. Prevention and control of multidrug resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. In: Sixty-second World Health Assembly: Resolutions and Decisions, Annexes. Geneva, WHO, 2009 (WHA62/2009/REC/ Available from: apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf
33. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 1st Edn. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
34. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
35. Shukhobodskaya E, Falzon D, Jaramillo E. Evaluation of the WHO guidelines on programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Available from: www.worldlunghealth.org/Conf2009/website/assets/files/Abstract_Book_2009_Web.pdf
36. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123: A12–A13.
37. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, John Wiley & Sons, 2008.
38. Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneva, WHO, 2004. Available from: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
39. GuyattGH, OxmanAD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336: 995–998.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–1051.
41. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2011; (In press).
42. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th Edn. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
43. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational “how-to” practical considerations. Geneva, WHO, 2011. Available from: whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf
44. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
45. Migliori GB, Lange C, Centis R, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008; 31:1155–1159.
46. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Med* 2006; 3: e384.
47. Holtz TH, Lancaster J, Laserson KF, et al. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999–2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10: 649–655.
48. CDC, Partners In Health/NTP Peru, Partners In Health/Tomsk Prison & Civilian TB Services, NTP Latvia, NTP Estonia, TDF/NTP Philippines, WHO. Case-based data collection: First 5 DOTSP Plus Projects, 2000–2004 [dataset].
49. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:684–692.
50. Suares PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and costeffectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359: 1980–1989.
51. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MI, et al. Feasibility and costeffectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med* 2006; 3: e352.
52. The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357C).
53. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2009; 4: e6914.
54. Dowdy DW, O’Brien MA, Bishai D. Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1021–1029.

55. Dowdy DW, Lourenc,o MC, Cavalcante SC, et al. Impact and costeffectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIVinfected Brazilian adults. *PLoS One* 2008; 3: e4057.
56. Menzies D, Oxlade O, Lewis M. Costs for tuberculosis care in Canada. Ottawa, Public Health Agency of Canada, 2006.
57. The efficiency of TB laboratory services in the Russian Federation. Policy Brief Number 5. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357E).
58. Albert H. Economic analysis of the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: incorporation of a new rapid test, FASTPlaqueTB, into the diagnostic algorithm. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 240–247.
59. Kamolratanakul P, Hiransithikul N, Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 321–330.
60. The Economics of TB Drug Development. The Global Alliance for TB Drug Development 2001. Available from: www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf
61. Akc,akir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and metaanalysis. MSc Thesis. Montreal, McGill University, 2010.
62. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 640–645.
63. Framework for implementing new tuberculosis diagnostics. Geneva, WHO, 2010. Available from: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf
64. Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392). Available from: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf
65. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004795.
66. Lee H, Cho SN, Bang HE, et al. Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:441–447.
67. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrugresistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 968–975.
68. Dheda K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375:1798–1807.
69. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1700–1706.
70. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, et al. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas.*J Infect* 2006; 53: 5–11.
71. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J* 2010; 36: 584–593.
72. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *EurRespir J* 2007; 30: 623–626.
73. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, et al. [Multidrug-resistanttuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium.]*Medicina (B Aires)* 2006; 66: 399–404.
74. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*2008; 12: 1182–1189.
75. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 42.
76. Jamal LF, Guibu IA, Tancredi MV, et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. International Conference on AIDS 2004. Available from: gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f5102280737.
77. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, WHO, 2010.
78. Abdool Karim S, Naidoo K, Padayatchi N, et al. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPIt Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011. Available from: www.retroconference.org/2011/Abstracts/42488.htm

79. Havlir D, Ive P, Kendall M, et al. International randomized trial of immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 21 STRIDE study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011. Available from: www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm
80. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 18th Intl AIDS Conf, Abstract THLBB106, Vienna, Austria, 2010. Available from: www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm
81. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and costeffectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics* 2011; (In press).
82. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
83. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *EurRespir J* 2007; 29: 423–427.
84. 2011 Update of the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis .
85. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. http://www.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf
86. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 15189-2006, Лаборатории медицинские: Частные требования к качеству и компетенции (ISO 15189:2006 Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence), М., 2007
87. Strategic Approach for the Strengthening of Laboratory Services for Tuberculosis Control, 2006-2009, WHO, 2006 WHO/HTM/TB/2006.364
88. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. Policy statement World Health Organization, 2011 Pre-publication copy March 2010 http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_framework_mar2011.pdf
89. Балабанова Я.М., Дробниевский Ф. и др. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-биологических методов// Пробл. туб. и болезн. легких – 2011- № 2- стр. 36-42
90. M.V. Shulgina, V.N. Malakhov, S.E.Hoffner, M. Haile, A. Wright, 2009, Proficiency Assessment of *M. tuberculosis* Drug Susceptibility Testing in the Russian Federation, 2005-2007 *Int J Tuberc Lung Dis*, v. 13, #10, 1294-1300
91. New Laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. WHO, Stop TB Partnership, 2008
92. 2011 Update of the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (в печати).
93. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. http://www.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf
94. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis. Expert group meeting Geneva: 31 October 2009 World Health Organization Pre-publication copy http://www.who.int/tb/laboratory/egmreport_microscopymethods_nov09.pdf
95. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. Policy statement World Health Organization, 2011 Pre-publication copy March 2010 http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_led_microscopy_mar2011.pdf
96. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings WHO, 2007. http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html
97. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multi-drugresistant tuberculosis Policy statement World Health Organization, 2011 Pre-publication copy March 2010 http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_noncommercialcultureanddstmethods_mar2010.pdf
98. Molecular Line-Probe Assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) Policy statement World Health Organization, 2008 http://www.who.int/tb/publications/who_policy_line_probe_assays_rev0ct10_ru.pdf
99. Andrews R.H., Radhakrishna S., A comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pulmonary TB, *Tubercule* 1959, 40: 155 – 162

- 100. Moore DA , Mendoza D , Gilman RH , et al.** Incremental Benefit of One and Two Sputum Cultures as Compared with Sputum-Smear Microscopy N Engl J Med 2006; 355:1539-1550
- 101. M.V. Shulgina, V.N. Malakhov, S.E.Hoffner, M. Haile, A. Wright.** Proficiency Assessment of *M. tuberculosis* Drug Susceptibility Testing in the Russian Federation, 2005-2007// Int J Tuberc Lung Dis – 2009- v. 13, №10, pp 1294-1300
- 102. Best practices in prevention, control and care for drug resistant tuberculosis** World Health Organization 2013
103. Assessing the impact of new diagnostics on tuberculosis control – 2010- Int J Tuberc Lung Dis 14(12):1506–1507 2010