

Фтизиатрия

Сборник национальных клинических рекомендаций является коллективным трудом ведущих специалистов по фтизиатрии, торакальной фтизиатрии, иммунологии и инфекционным болезням, травматологии и ортопедии. В издании обобщены результаты фундаментальных исследований и богатый клинический опыт российских и зарубежных специалистов, накопленный за последние десятилетия, учтены международные рекомендации и стандарты ВОЗ.

Практическому здравоохранению предложен новый вариант классификации туберкулеза, обновлены и доработаны ранее принятые клинические рекомендации. Впервые предложено лечение туберкулеза любой локализации с учетом профиля лекарственной чувствительности (устойчивости) микобактерий туберкулеза, в национальном масштабе регламентированы принципы хирургического лечения туберкулеза легких, туберкулеза костей и суставов у взрослых и детей, даны рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции, по оказанию противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ.

Разработанные алгоритмы, соответствующие мировым стандартам, позволят практикующему врачу быстро и обоснованно принимать правильное решение в клинической практике.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей (фтизиатров, торакальных хирургов, травматологов и ортопедов, инфекционистов, педиатров, хирургов, онкологов, терапевтов, иммунологов, пульмонологов, врачей смежных специальностей и общей практики), а также интернов, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-9704-3675-2



9 785970 436752 >



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Национальные клинические рекомендации

Фтизиатрия

Под редакцией
проф. П.К. Яблонского



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ



АССОЦИАЦИЯ
ТОРАКАЛЬНЫХ
ХИРУРГОВ
РОССИИ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
АЛЛЕРГОЛОВ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИММУНОЛОГОВ

Национальные клинические рекомендации

Фтизиатрия

Под редакцией президента
Национальной ассоциации фтизиатров,
директора ФГБУ «СПб НИИФ»
Минздрава России д-ра мед. наук,
проф. *П.К. Яблонского*



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

УДК 616-002.5(035.3)
ББК 55.4я81
Ф93

03-КЛР-1677

Клинические рекомендации разработаны и рекомендованы Национальной ассоциацией фтизиатров, Ассоциацией торакальных хирургов России, Национальным научным обществом инфекционистов, Санкт-Петербургским региональным отделением Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству

Ф93 **Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации** / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 240 с.

ISBN 978-5-9704-3675-2

В настоящем издании обобщены результаты фундаментальных исследований и богатый клинический опыт российских и зарубежных специалистов, накопленный за последние десятилетия, учтены международные рекомендации и стандарты ВОЗ.

Практическому здравоохранению предложен новый вариант классификации туберкулеза, обновлены и доработаны ранее принятые клинические рекомендации. Впервые предложено лечение туберкулеза любой локализации, даны рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции, по оказанию противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей, а также интернов, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Clinical recommendations are designed and recommended by National association of phthisiatricians, by Russian Association of thoracic surgeons, National scientific society of infectious diseases physicians, Saint-Petersburg regional branch of Russian association of allergologists and clinical immunologists, and by Association of medical societies on quality

The edition summarizes the results of fundamental research and profound clinical experience of Russian and foreign specialists, accumulated within decades with consideration for the international recommendations and WHO standards.

For practical healthcare new classification of tuberculosis is proposed, previously accepted clinical recommendations are renewed and amended. For the first time treatment of tuberculosis with any localization, recommendations on diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection, on giving anti-tuberculosis help to patients with HIV are provided.

Recommendations are intended for practitioners, as well as for interns, traineeship physicians, postgraduates and students of medical institutes.

УДК 616-002.5(035.3)
ББК 55.4я81

© Ассоциация «Национальная ассоциация фтизиатров», 2015
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3675-2

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Предисловие | 4 |
| Участники издания | 7 |
| Список сокращений и условных обозначений..... | 13 |
| Методология создания клинических рекомендаций..... | 15 |
| Общие понятия | 20 |
| Классификация туберкулеза..... | 22 |
| Общие принципы диагностики и лечения туберкулеза | 24 |
| Этиологическая диагностика туберкулеза | 48 |
| Диагностика и лечение туберкулеза без бактериовыделения | 68 |
| Лечение туберкулеза, вызванного микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам | 86 |
| Лечение туберкулеза, вызванного микобактериями с моно- и полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам | 99 |
| Лечение туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам | 112 |
| Лечение туберкулеза, вызванного микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам | 128 |
| Оказание противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ..... | 143 |
| Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких | 176 |
| Диагностика и лечение туберкулеза костей и суставов у взрослых..... | 188 |
| Диагностика и лечение туберкулеза костей и суставов у детей..... | 197 |
| Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции..... | 203 |
| Приложения | 217 |
| Предметный указатель..... | 229 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие коллеги!

В ваших руках первое и наиболее полное собрание национальных клинических рекомендаций по фтизиатрии, разработанных большим коллективом специалистов под эгидой Национальной ассоциации фтизиатров России и утвержденных общим собранием ассоциации в ноябре 2014 г.

Принципиальным отличием этого коллективного труда, поддержанного Ассоциацией торакальных хирургов России, Национальным научным обществом инфекционистов, Санкт-Петербургским региональным отделением Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству, является единый методологический подход в диагностике и лечении туберкулеза любых локализаций как у взрослых, так и у детей с учетом отечественных и международных рекомендаций.

Предложен новый вариант классификации туберкулеза, которая не пересматривалась в Российской Федерации более 40 лет. В ней исключена туберкулезная интоксикация как отдельная форма туберкулеза, а туберкулез внутригрудных лимфатических узлов отнесен к внелегочным локализациям заболевания. Отдельно выделен туберкулез мочевыделительной системы и органов половой системы. Включено понятие генерализованного туберкулеза. Введена характеристика возбудителя по устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Значительно обновлены и доработаны разделы, посвященные лечению туберкулеза, которые были утверждены ранее. Во главу угла поставлен принцип обязательной этиологической диагностики туберкулеза любой локализации и назначение лечения с учетом профиля лекарственной чувствительности (устойчивости) микобактерий:

- с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя;
- с моно- и полирезистентностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам;
- с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам;
- с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

В рекомендациях исключено понятие «режима» полихимиотерапии, что впервые в истории российской фтизиатрии открывает путь к персонализированному лечению больных туберкулезом.

В данном издании впервые обращено внимание специалистов на изменение статуса коморбидности больных туберкулезом, представлены новые знания по адьювантной терапии, а также по применению зарегистрированных на территории Российской Федерации двух новых противотуберкулезных препаратов — бедаквилина и тиюреидоиминометил-

пиридиния перхлората. Обозначено их место среди препаратов второго ряда. Даны рекомендации по ведению пациентов с учетом психосоциального статуса и при никотиновой зависимости.

Впервые в национальном масштабе регламентированы принципы хирургического лечения туберкулеза легких, туберкулеза костей и суставов у взрослых и детей.

Клинические рекомендации созданы с учетом международных правил разработки подобных документов и отражают многолетний опыт как российских специалистов, так и международных экспертов. В раздел, посвященный хирургическому лечению туберкулеза легких, были включены основные положения международного консенсуса Европейского бюро ВОЗ «О роли хирургии в лечении туберкулеза легких» (2014), который, в свою очередь, был подготовлен при активном участии российских торакальных хирургов — членов Национальной ассоциации фтизиатров России.

Впервые в соответствии с Руководством по управлению латентной туберкулезной инфекцией (ВОЗ, 2014 г.) и на основании собственных исследований российских ученых разработаны рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции.

Разработаны рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ.

Настоящие клинические рекомендации разработаны в соответствии с требованиями части 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которой рекомендации профессиональных медицинских сообществ должны служить методологической основой для формирования критериев оценки качества и стандартов медицинской помощи и должны использоваться в системе непрерывного медицинского образования.

Цель клинических рекомендаций — применение во врачебной практике наиболее эффективных и безопасных медицинских технологий (в том числе лекарственных средств), а также отказ от необоснованных вмешательств и повышение качества медицинской помощи.

По теме каждой рекомендации авторы проводили поиск и анализ компьютеризированных источников информации, а именно: клинических рекомендаций профессиональных медицинских обществ, систематических обзоров, опубликованных в кокрановской библиотеке, клинических исследований и др. При этом члены тематических рабочих групп, авторы этих документов, отдавали себе отчет, что многие положения, изложенные в рекомендациях, потребуют дальнейшей детализации, а в ряде случаев — и пересмотра. Тем более что клинические рекомендации — это систематически разрабатываемые и обновляемые документы, описывающие действия врача по диагностике, лечению и профилактике заболеваний и помогающие ему принимать правильные клинические

решения. Поэтому мы будем признательны всем читателям за любые критические замечания по изложенным рекомендациям и предложения, которые будут внимательно изучены и, возможно, найдут свое отражение в следующем издании!

Авторский коллектив выражает надежду, что этот сборник станет настольной книгой не только для врачей-фтизиатров, но и для пульмонологов, участковых терапевтов, врачей общей практики, торакальных хирургов, травматологов-ортопедов, микробиологов, эпидемиологов, инфекционистов и врачей других специальностей, сталкивающихся в своей практике с необходимостью дифференциальной диагностики туберкулезного поражения различных органов и систем.

*Президент Ассоциации «Национальная ассоциация фтизиатров» России,
главный специалист торакальный хирург Минздрава России,
директор ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России
д-р мед. наук, проф. П.К. Яблонский*

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

Яблонский Петр Казимирович — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, президент Национальной ассоциации фтизиатров, президент Ассоциации торакальных хирургов России

Координаторы рабочих групп рекомендаций

Этиологическая диагностика туберкулеза

Скорняков Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Шульгина Марина Владимировна — д-р мед. наук, советник директора ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Журавлев Вячеслав Юрьевич — канд. мед. наук, доц., руководитель отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции, диагностика и лечение туберкулеза без бактериовыделения

Тотолян Арег Артемович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора

Старшинова Анна Андреевна — д-р мед. наук, руководитель отдела фтизиопульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Оказание противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ

Покровский Валентин Иванович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, председатель правления Национального научного общества инфекционистов, директор ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Загдын Зинаида Моисеевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Диагностика и лечение туберкулеза костей и суставов у взрослых

Сердобинцев Михаил Сергеевич — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения фтизиоостеологии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Диагностика и лечение туберкулеза костей и суставов у детей

Мушкин Александр Юрьевич — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела внегочечного туберкулеза, руководитель детской хирургической

клиники ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Лечение туберкулеза с различной (сохраненной, моно- и поли-, множественной и широкой) устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам

Борисов Сергей Евгеньевич — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Старшинова Анна Андреевна — д-р мед. наук, руководитель отдела фтизиопульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Павлова Мария Васильевна — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких

Яблонский Петр Казимирович — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, президент Национальной ассоциации фтизиатров, президент Ассоциации торакальных хирургов России

Соколович Евгений Георгиевич — д-р мед. наук, проф. ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Соавторы рекомендаций

Аветисян Армен Оникович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Ариэль Борис Михайлович — д-р мед. наук, проф., научный консультант ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Арчакова Людмила Ивановна — д-р мед. наук, заведующая отделением терапии туберкулеза легких № 1 ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Баласаянц Гоар Сисаковна — д-р мед. наук, проф., руководитель научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Беляков Николай Алексеевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Бердес Алексей Игоревич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением для лечения больных костно-суставным

туберкулезом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Бирон Михаил Георгиевич — канд. мед. наук, доц.

Бурлаков Сергей Владимирович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения фтизиовертебрологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Васильев Игорь Владимирович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Васильева Елена Викторовна — канд. биол. наук, научный сотрудник ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора

Вахрушева Диана Владимировна — канд. биол. наук, доц., ученый секретарь ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Вишневский Аркадий Анатольевич — д-р мед. наук, руководитель отделения фтизиовертебрологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Вишневский Борис Израилевич — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Галкин Владимир Борисович — канд. мед. наук, руководитель лаборатории мониторинга туберкулеза ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Гиллер Дмитрий Борисович — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гринберг Лев Моисеевич — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Зильбер Эльмира Курбановна — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Иванов Александр Константинович — д-р мед. наук, проф., научный консультант ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Иванова Диана Александровна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Иванушкина Таисия Николаевна — канд. мед. наук, заведующая туберкулезным легочным отделением № 2 Клиники № 1 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Ирисова Наиля Рафаиловна — врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Челябинской области, куратор Челябинской области по вопросам внегочного туберкулеза

Исаева Наталья Юрьевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Калинина Наталия Михайловна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России

Камаев Евгений Юрьевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Камаева Наталья Геннадьевна — канд. мед. наук, врач-фтизиатр ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, главный специалист детский фтизиатр Уральского федерального округа

Кафтырев Александр Сергеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения фтизиоостеологии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Кечаева Надежда Викторовна — канд. мед. наук, заместитель по научно-клинической работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Кириллова Елена Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Кноринг Беатриса Ефимовна — д-р мед. наук, проф., научный консультант отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Коваленко Кларисса Николаевна — д-р мед. наук, научный консультант отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Корнилова Зульфира Хусаиновна — д-р мед. наук, проф., заведующая отделением новых информационных технологий ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН

Кравченко Александр Федорович — д-р мед. наук, проф., директор ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр “Фтизиатрия”» Минздрава Республики Саха (Якутия)

Кравченко Марионелла Анатольевна — канд. биол. наук, руководитель лаборатории диагностических и экспериментальных методов ис-

следования ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Краснов Владимир Александрович — д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Краснов Денис Владимирович — канд. мед. наук, врач-хирург ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Лиознов Дмитрий Анатольевич — д-р мед. наук, проф. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, руководитель Северо-Западного окружного центра Минздрава России по профилактике и борьбе со СПИДом

Ломакина Ольга Борисовна — заведующая кабинетом юридической, социальной и психологической помощи больным туберкулезом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Майоров Александр Николаевич — д-р мед. наук, и.о. главного врача ФГБУ «Детский туберкулезный санаторий “Кирицы”» Минздрава России

Макагонова Марина Евгеньевна — заведующая лабораторией магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Маламашин Денис Борисович — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Михайлов Михаил Иванович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, директор ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова»

Мордык Анна Владимировна — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Мясникова Елена Борисовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории управления качеством медицинской помощи, заместитель главного врача по эпидемиологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Нарвская Ольга Викторовна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярной микробиологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора

Нечаева Ольга Брониславовна — д-р мед. наук, проф., руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

Перецманас Евгений Оркович — д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ Московской области «Центр специализированной медицинской помощи больным внегочечными формами туберкулеза» Минздрава Московской области

Першин Андрей Александрович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Петров Михаил Борисович — главный врач ФГБУ «Санаторий “Лесное”» Минздрава России

Русских Олег Евгеньевич — д-р мед. наук, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Сапожникова Надежда Валентиновна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Суховская Ольга Анатольевна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения пульмонологии, руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Трушина Ольга Анатольевна — врач-специалист по внелегочному туберкулезу ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области

Уразова Ольга Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Харламов Михаил Николаевич — канд. мед. наук, врач отделения № 3 ФГБУ «Детский туберкулезный санаторий “Кирицы”» Минздрава России

Хашин Денис Леонидович — канд. мед. наук, заведующий костно-хирургическим отделением ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Ставропольского края

Цинзерлинг Всеволод Александрович — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения патоморфологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Чистякова Наталья Васильевна — главный врач ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Новокузнецка

Чугаев Юрий Петрович — д-р мед. наук, проф. ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Шилова Наталья Леонидовна — главный фтизиатр ФСИН по Санкт-Петербургу и Ленинградской области

Эйсмонт Наталья Владимировна — д-р мед. наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ Свердловской области «Областной противотуберкулезный диспансер» Минздрава Свердловской области

Разработчики клинических рекомендаций подтвердили отсутствие у них конфликта интересов, который может отразиться на их суждениях и решениях при подготовке клинических рекомендаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|--|
| ▲ | — торговое название лекарственного средства |
| ® | — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации |
| АЛТ | — аланинаминотрансфераза |
| АРВ | — антиретровирусный |
| АРВП | — антиретровирусные препараты |
| АРВТ | — антиретровирусная терапия |
| АСТ | — аспартатаминотрансфераза |
| БЦЖ | — бацилла Кальметта—Герена |
| ВИЧ | — вирус иммунодефицита человека |
| ВК | — врачебная комиссия |
| ВН | — вирусная нагрузка |
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения |
| ВСВИ | — воспалительный синдром восстановления иммунитета |
| ДНК | — дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДУ | — диспансерный учет |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт |
| ИИ | — ингибиторы интегразы |
| ИП | — ингибитор протеазы |
| Кг/МТ | — килограмм/масса тела |
| КИЗ | — кабинет инфекционных заболеваний |
| КТ | — компьютерная томография |
| КТП | — кожная туберкулиновая проба |
| КУМ | — кислотоустойчивые микроорганизмы |
| ЛЖВ | — люди, живущие с ВИЧ |
| ЛТИ | — латентная туберкулезная инфекция |
| ЛУ | — лекарственная устойчивость |
| ЛЧ | — лекарственная чувствительность |
| МБТ | — микобактерия туберкулеза (<i>M. tuberculosis</i>) |
| МГМ | — молекулярно-генетический метод |
| МКБ-10 | — Международная классификация болезней 10-го пересмотра |
| МКС | — Межведомственный координационный совет |
| МЛС | — места лишения свободы |
| МЛУ | — множественная лекарственная устойчивость |
| МР | — монорезистентность |
| МРТ | — магнитно-резонансная томография |
| НИОТ | — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| ННИОТ | — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| НПР | — нежелательная побочная реакция |
| ОЛС | — общая лечебная сеть |
| ПВТ | — противовирусная терапия |
| ППД-Л | — очищенный белковый дериват Линниковой (<i>Purified Protein Derivate</i>) |
| ПР | — полирезистентность |
| ПТП | — противотуберкулезные препараты |
| ПТТ | — противотуберкулезная терапия |
| ПЦР | — полимеразная цепная реакция |
| РНК | — рибонуклеиновая кислота |

| | |
|------------------|--|
| СанПиН | — санитарно-эпидемиологические правила и нормы |
| СВИС | — синдром восстановления иммунной системы |
| СП | — санитарные правила |
| СПИД | — синдром приобретенного иммунодефицита |
| ТБ | — туберкулез |
| ТЕ | — туберкулиновая единица |
| ТЛЧ | — тест на лекарственную устойчивость |
| УЗИ | — ультразвуковое исследование |
| ФГДС | — фиброгастродуоденоскопия |
| ФЗ | — Федеральный закон |
| ФСВОК | — Федеральная система внешней оценки качества |
| ФСИН | — Федеральная служба исполнения наказаний |
| ХП | — химиопрофилактика |
| ЦМВ | — цитомегаловирус |
| ЦНС | — центральная нервная система |
| ШЛУ | — широкая лекарственная устойчивость |
| ЭКГ | — электрокардиография |
| ABC | — абакавир |
| Amk | — амикацин |
| Cap | — капреомицин |
| ATV | — атазанавир |
| AZT, ZDV | — зидовудин |
| CCR5 | — цистеин-цистин-хемокиновый рецептор-5 |
| CD4 ⁺ | — Т-лимфоциты, имеющие CD4 ⁺ -рецепторы |
| CDC (USA) | — Центр по контролю и профилактике заболеваний (США) |
| CYP3A4 | — изофермент цитохрома P450 |
| EFV | — эфавиренз |
| ENF | — энфувиртид |
| ETR | — этравирин |
| FPV | — фосампренавир |
| Fq | — фторхинолоны |
| FTC | — эмтрицитабин |
| IDV | — индинавир |
| II | — ингибиторы интегразы |
| IGRA | — тест освобождения гамма-интерферона |
| IRIS | — воспалительный синдром восстановления иммунитета |
| LPV/r | — лопинавир/ритонавир |
| MVC | — маравирок |
| NFV | — нелфинавир |
| NVP | — невирапин |
| Ofi | — офлоксацин |
| RAL | — ралтегравир |
| Rb | — рифабутин |
| RTV | — ритонавир |
| RVP | — рилпивирин |
| SQV | — сакинавир, инвираза |
| 3TC | — ламивудин |
| TDF | — тенофовира дизопроксила фумарат |
| ZDV, AZT | — зидовудин |

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В иерархии методических документов, на которых базируется современная медицина, *клинические рекомендации* занимают место между методическими рекомендациями и стандартами.

Методические рекомендации представляют собой описание технического действия (методики, опции), направленного на достижение конкретного результата. Методические рекомендации могут являться результатом работы конкретного специалиста, группы специалистов или учреждений и, как правило, направлены на внедрение в клиническую практику новых или усовершенствованных методик.

Стандарт в его современном понимании является медико-экономическим документом и, прежде всего, определяет усредненную частоту применения той или иной диагностической или лечебной опции. Медико-экономический стандарт формируется на основании сводных данных различных медицинских учреждений; в большей степени он используется для оптимизации затрат, а также экспертизы обоснованности использования методик диагностики и лечения тех или иных патологических состояний.

Клинические рекомендации (протоколы) в наибольшей степени отвечают клиническим задачам. Они непосредственно направлены на научное обоснование внедрения в практическую деятельность тех или иных диагностических и лечебных методик. Клинические рекомендации базируются на сравнении их эффективности, оцененной по уровню доказательности имеющихся публикаций.

Особенностью современной отечественной фтизиатрии является постепенный переход с эмпирического на доказательный уровень. Изменение общего биологического фона, связанного, с одной стороны, с изменением лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий, с другой — с ростом числа людей с первичной и вторичной компрометацией иммунной системы; появление новых диагностических и лечебных методик с постепенной детализацией их применения; изменение системы оценки эффективности лечения, основанной на широком применении комплекса биологических, лучевых, инструментальных методов и пациенториентированных критериях связанного со здоровьем

качества жизни, — все это сопровождается не только бурным накоплением опыта отдельными специалистами и лечебными учреждениями, но и резким ростом числа отечественных и зарубежных публикаций, что требует постоянного анализа массивов информационных данных.

Следует помнить, что задачей доказательной медицины является не выбор единственно правильной методики, а предвидение возможных последствий принятого решения и снижение риска совершения при этом тех или иных ошибок. Любая новая информация может не только подтвердить или опровергнуть сложившийся клинический стереотип, но и заставить усомниться в правильности используемых лечебных подходов. С учетом этого представляемые клинические рекомендации не являются статичным документом. Их задача — не столько предоставить каждому специалисту жесткую инструкцию по применению той или иной методики диагностики и лечения туберкулеза, сколько позволить, опираясь на личный опыт и современные данные, выбрать оптимальную тактическую опцию.

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ СБОРА/СЕЛЕКЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Поиск информации: поиск в электронных базах данных: PubMed, Scopus, e-LIBRARY.RU, EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 10 лет.

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА И СИЛЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

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

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

- Обзоры опубликованных метаанализов.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.
- Электронные базы данных.
- Отечественные и зарубежные публикации.

Доказательной базой для рекомендаций являются:

- публикации, вошедшие в электронные библиотеки, в базы данных, в Кокрановскую библиотеку, e-LIBRARY.RU, в базы данных Scopus, EMBASE и MEDLINE;
- публикации в отечественных и зарубежных профессиональных журналах, не вошедших в вышеперечисленные собрания, монографии и нормативные документы Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- многолетний личный опыт авторов, в т.ч. обобщенный в многочисленных публикациях в рецензируемых изданиях.

В качестве ключевых слов использовали комбинации слов «туберкулез», «внегочный туберкулез», «туберкулез костей и суставов», «ВИЧ-инфекция», «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ), «иммунологические методы», «дифференциальная диагностика туберкулеза», «диагностика туберкулеза», «лечение туберкулеза».

Глубина поиска составляла 10 лет.

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. Шкалы уровней достоверности представлены в табл. 1, сила рекомендаций — в табл. 2.

Таблица 1. Рейтинговая система для оценки силы рекомендаций

| Уровни доказательств | Описание |
|----------------------|--|
| 1++ | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематических ошибок |
| 1+ | Качественно проведенные метаанализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок |
| 1– | Метаанализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования 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 | Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев) |
| 4 | Мнение экспертов |

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Сила | Описание |
|------|---|
| A | По крайней мере один метаанализ, систематический обзор или рандомизированные контролируемые исследования, 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+ |

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые существенно влияют на валидность результатов и выводов.

На процесс оценки, несомненно, может влиять 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.

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ФОРМУЛИРОВАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для оценки достоверности доказательств. Достоверность данных, на основании которых составлялись рекомендации, определялась с учетом уровня достоверности и качества данных, приведенных в изученных публикациях в соответствии с рейтингами (см. табл. 2).

Уровень достоверности доказательств. Уровень доказательности исследования оценивался с учетом применявшейся методики, выраженности эффекта, его воспроизводимости в работах разных авторских коллективов, количества публикаций, значимости эффекта для пациента (критически важный, важный, малозначимый).

ИНДИКАТОРЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

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

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

МЕТОД ВАЛИДНОСТИ

- Внутренняя оценка. Рекомендации обсуждены на III Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров и на форумах других профессиональных сообществ.
- Внешняя экспертная оценка не проводилась.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОДЛЕЖАТ ПЕРЕСМОТРУ

Рабочие группы Ассоциации пересматривают клинические рекомендации, внося в них дополнения и изменения в соответствии с появившимися новыми данными, методами, технологиями. При оценке уже существующих рекомендаций и разработке новых члены рабочих групп будут следовать принципам оценки доказательств и определения силы рекомендаций, указанным выше. Проекты изменений в рекомендациях будут публиковаться на сайте Национальной ассоциации фтизиатров и других профессиональных сообществ, утверждаться на съезде Ассоциации и форумах других заинтересованных профессиональных групп.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Туберкулез — инфекционное заболевание, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis complex*), к которым относят *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*. Морфологической основой заболевания является воспаление, характеризующееся формированием гранулем с участием эпителиодных и гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса с возможным развитием казеозного некроза. Для первичного заражения человека микобактериями туберкулеза (МБТ) наиболее характерным является аэрогенный механизм передачи инфекции, гораздо реже заражение происходит алиментарным или вертикальным путем.

Гранулематозные заболевания — гетерогенная группа заболеваний (нозологических форм) различной этиологии, морфологическим субстратом которых является гранулематозное воспаление.

Туберкулез костей и суставов (син. костно-суставной туберкулез) — хроническое инфекционное заболевание костей, суставов и мягких тканей, вызываемое микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis complex*), к которым относят *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*. Морфологической основой заболевания является гранулематозно-некротическое воспаление. Заболевание характеризуется прогрессирующим разрушением костных и параоссальных мягких тканей, приводящим к выраженным анатомическим и функциональным нарушениям пораженного отдела скелета. Механизм передачи инфекции: гематогенный, лимфогенный.

ЛТИ — это состояние, определяемое персистированием в организме МБТ и характеризующееся положительным ответом на высокоспецифичные иммунологические тесты при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений активного туберкулезного процесса. Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих.

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная ВИЧ, относится к медленно прогрессирующему антропонозному заболеванию с контактным механизмом передачи, со специфическим поражением иммунной системы (преимущественно Т-хелперов), вследствие чего организм становится

высоковосприимчивым к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного.

ЛЖВ — в контексте настоящих клинических рекомендаций этот термин обозначает лиц с положительным ВИЧ-статусом без проявлений активного туберкулеза.

Диагноз «туберкулез» может быть установлен на основании клинических, анамнестических иммунологических и лучевых данных, характерных для туберкулезного воспаления, но настоятельно рекомендуется бактериологическое подтверждение.

Впервые выявленный пациент с туберкулезом — пациент, которому диагноз «туберкулез» установлен впервые в жизни.

Пациент с рецидивом туберкулеза — пациент, у которого зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза после эффективно заверщенного в прошлом курса химиотерапии.

Туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий — отсутствие ЛУ микобактерий ко всем противотуберкулезным препаратам на основании данных бактериологического исследования.

Пациенты с высоким риском туберкулеза с МЛУ МБТ — пациенты с впервые выявленным туберкулезом из контактов с больными, страдающими туберкулезом с МЛУ МБТ, случаи повторного лечения туберкулеза, пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией из социально дезадаптированных групп высокого риска.

Пациенты (больные) с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции — лица с положительным ВИЧ-статусом с проявлениями активного туберкулеза.

ЛУ — устойчивость МБТ к любому (ым) противотуберкулезному (ым) препарату (ам).

Монорезистентность (МР) — устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.

Устойчивость к рифампицину — ЛУ МБТ к рифампицину, определенная любым тестом на ЛУ (ТЛЧ).

Пациенты (больные) с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции — лица с положительным ВИЧ-статусом с проявлениями активного туберкулеза.

Полирезистентность (ПР) — устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина.

Множественная ЛУ (МЛУ) — сочетание устойчивости к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Центр СПИД — «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Широкая ЛУ (ШЛУ) — сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, любому фторхинолону и любому из инъекционных препаратов резервного ряда (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину).

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

До настоящего времени применялась классификация, утвержденная в 1973 г. VIII Всесоюзным съездом фтизиатров.

Впервые представлена измененная и усовершенствованная классификация туберкулеза по принципу легочной и внелегочной локализации специфического процесса. Исключена как форма заболевания туберкулезная интоксикация у детей и подростков, кавернозный туберкулез легких. Введена характеристика возбудителя по устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Классификация состоит из следующих разделов:

- клинические формы туберкулеза;
- характеристика туберкулезного процесса;
- выявление МБТ;
- характеристика туберкулеза по устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам;
- осложнения туберкулеза;
- остаточные изменения после излеченного туберкулеза.

Клинические формы туберкулеза различаются по локализации и клинико-рентгенологическим признакам с учетом патогенетической и патоморфологической характеристики туберкулезного процесса.

■ Основные клинические формы туберкулеза.

- ✧ Туберкулез легких.
 - Первичный туберкулезный комплекс.
 - Инфильтративный туберкулез легких.
 - Диссеминированный туберкулез легких.
 - Очаговый туберкулез легких.
 - Милиарный туберкулез.
 - Казеозная пневмония.
 - Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
 - Цирротический туберкулез легких.
 - Туберкулема легких.
 - Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).
- ✧ Внелегочные локализации туберкулеза.
 - Туберкулез органов дыхания внелегочной локализации:
 - туберкулез внутригрудных лимфатических узлов;

- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей;
- туберкулезный плеврит (в т.ч. эмпиема).
- Туберкулез костей и суставов.
- Туберкулез нервной системы.
- Туберкулез органов зрения.
- Туберкулез органов брюшной полости:
 - туберкулез кишечника, брюшины, брыжеечных лимфатических узлов;
- Туберкулез мочевыделительной системы;
- Туберкулез органов половой системы.
- Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
- Туберкулез периферических лимфатических узлов.
- Туберкулез прочих органов.
- ✧ Генерализованный туберкулез.
- Характеристика фазы туберкулезного процесса:
 - ✧ инфильтрации, распада, обсеменения;
 - ✧ рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.
- Характеристика бактериовыделения:
 - ✧ с выделением МБТ (МБТ+);
 - ✧ без выделения МБТ (МБТ—).
- Характеристика туберкулеза по устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам:
 - ✧ с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ;
 - ✧ с МР к противотуберкулезным препаратам;
 - ✧ с ПР к противотуберкулезным препаратам;
 - ✧ с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам;
 - ✧ с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам;
 - ✧ с тотальной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.
- Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.
- Остаточные изменения после излеченного туберкулеза:
 - ✧ органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз;
 - ✧ других органов: рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление и др.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Диагностика туберкулеза включает два этапа:

- **первый этап** — постановка диагноза «туберкулез», для чего применяют клинические, рентгенологические, микробиологические методы, включая использование инструментальных (инвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала;
- **второй этап** — определение спектра ЛУ выделенных МБТ, для чего используют посевы на плотные и жидкую питательные среды, молекулярно-генетические методы (МГМ) диагностики.

Комплекс диагностических мероприятий при установлении диагноза «туберкулез» должен включать:

- клинические методы;
- методы лучевой диагностики;
- методы этиологической диагностики;
- иммунологические методы;
- инструментальные и хирургические методы;
- функциональные методы;
- консультации специалистов.

Клинические методы

Клинические методы применяют для оценки общего состояния пациента, выраженности интоксикационного, респираторного синдрома, выявления признаков различных локализаций специфического процесса, сопутствующих заболеваний, патологических и физиологических состояний. Включают в себя сбор анамнеза, жалоб, результаты физикального обследования.

Активное выяснение жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации:

- периодическое повышение температуры тела;
- ухудшение и/или снижение аппетита;
- снижение массы тела более чем на 5 кг за последний год;
- снижение активности и/или работоспособности;
- появление кашля (сухого или с мокротой), сохраняющегося более 2 нед после проведения неспецифической антибактериальной терапии;
- периодические боли в грудной клетке;

- появление одышки;
- сохранение болевого синдрома любой локализации в течение длительного времени;
- ограничение функциональных способностей органа или системы без выявления возбудителя заболевания;
- появление потливости.

Сбор анамнеза заболевания. Комплекс вопросов, направленных на выявление факторов риска развития туберкулеза:

- наличие контакта с больными туберкулезом (длительность, периодичность, наличие бактериовыделения у больного туберкулезом, сведения о ЛУ);
- предыдущее обследование или лечение у фтизиатра;
- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов;
- длительное лечение какими-либо препаратами с иммуносупрессивным действием.

Объективные методы обследования, оценка жалоб, клинической и респираторной симптоматики. Проводится объективный осмотр и общая оценка состояния пациента:

- оценка физического развития, термометрия, осмотр, физикальное исследование, индекс массы тела;
- оценка наличия жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации;
- оценка симптомов общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость);
- оценка респираторной симптоматики (кашель, отделение мокроты, боли в груди, одышка, кровохарканье);
- оценка проявлений сопутствующих заболеваний и степени функциональных расстройств;
- оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений), которые будут измеряться после 5-минутного отдыха в положении сидя.

Оценивается состояние всех органов и систем.

Проводится забор и оценка анализов клинического минимума:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимические исследования крови;
- тест на ВИЧ-инфекцию;
- наличие антител к гепатиту В, С.

Методы лучевой диагностики

Лучевая диагностика проводится для определения локализаций специфического процесса, его протяженности, наличия деструктивных изменений; применяется рентгенография (плечная или цифровая), линейная томография, по показаниям компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радионуклидные методы, ультразвуковое исследование (УЗИ) — диагностика органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов (по показаниям) при наличии соответствующих жалоб и у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Выявление каких-либо изменений, по данным лучевого комплекса обследования внелегочной локализации, требует консультации специалиста по внелегочному туберкулезу.

Рентгенологическое обследование проводится перед назначением лечения, при переходе на фазу продолжения и перед окончанием курса терапии — рекомендовано проведение спиральной КТ вовлеченных в специфический процесс органов.

Лабораторные методы

Лабораторная диагностика позволяет объективно оценить тяжесть состояния больного и выраженность патологических синдромов, обусловленных туберкулезом и/или сопутствующими заболеваниями, функционального состояния органов и систем, провести этиологическую диагностику туберкулеза, оценить спектр ЛУ возбудителя. Применяются общие анализы крови, мочи, биохимические исследования, микробиологические исследования, МГМ [11, 16].

В лабораториях медицинских организаций, оказывающих специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с туберкулезом, проводится поиск возбудителя заболевания (бактериовыделения) и определение спектра ЛУ с применением бактериологических и МГМ (приложение 1).

Иммунологические методы

Иммунологические методы — диагностические методы исследования, основанные на специфическом взаимодействии антигенов и антител.

В настоящее время применяются проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами (ТЕ), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), тесты освобождения гамма-интерферона (IGRA-тесты).

Инструментальные и хирургические методы

Инструментальные и хирургические методы применяются для получения материала и подтверждения диагноза «туберкулез» микробиологическими и морфологическими методами, а также для выявления осложнений специфического процесса, уточнения структурных нарушений в органах, выявления и диагностики сопутствующей патологии [5]. Инструментальные методы: трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная пункционная биопсия, трансбронхиальная игольная аспирация лимфоузлов средостения под контролем ультразвука (ультразвуковая бронхоскопия с биопсией лимфоузлов средостения), конфокальная эндомикроскопия, различные виды пункций (плевральная, люмбальная пункция, заднего свода влагалища и т.д.), лапароскопия, гистероскопия, аспирационная биопсия. Хирургические методы: медиастиноскопия, видеоторакоскопия с биопсией лимфатического узла и легкого, открытая биопсия легкого, отдельное диагностическое

выскабливание полости матки, иные лечебно-диагностические операции, биопсия тканей пораженного органа.

Функциональные методы

Функциональная диагностика необходима для определения функционального состояния органов и систем, оценки тяжести осложнений специфического процесса и сопутствующей патологии. Используются электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, спирография, по показаниям бодиплетизмография, исследования диффузионной способности легких, нейрофизиологических показателей и другие исследования различных органов и систем.

Консультации специалистов

Консультации специалистов необходимы для выявления осложнений туберкулеза, сопутствующих заболеваний, оценки психоэмоционального состояния. Привлекают узких специалистов — окулиста, лор-врача, кардиолога, невропатолога. При отягощающих факторах — психиатра, нарколога, нефролога. Приглашают психолога для начального консультирования и последующего психологического сопровождения с применением психотерапевтических методик.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Целью лечения туберкулеза является ликвидация клинических проявлений болезни, достижение стойкого прекращения бактериовыделения, регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений), а также восстановление трудоспособности и социального статуса больного [5, 14].

Лечение туберкулеза обязательно должно быть комплексным и включать следующие компоненты:

- поликомпонентную химиотерапию;
- патогенетическую терапию;
- мероприятия по предотвращению и купированию нежелательных побочных реакций (НПР);
- лечение туберкулеза при особых состояниях;
- коллапсотерапевтические методы (пневмоперитонеум, пневмоторакс), бронхоблокацию;
- хирургические методы лечения;
- гигиенодиетический режим;
- психотерапевтические методики;
- паллиативную терапию.

Все эти компоненты настоятельно рекомендуется учитывать при формировании индивидуального плана лечения пациента и рассматривать их на заседании врачебной комиссии с участием лечащего врача-фтизиатра, торакального хирурга либо специалиста по внелегочному туберкулезу, при необходимости врачей иных специальностей.

Необходимо учитывать, что пациент представляет собой личность с комплексом медицинских, психологических, бытовых и социальных проблем.

Поликомпонентная химиотерапия

Общие положения

Химиотерапия — лечение инфекционного, паразитарного или злокачественного заболевания с помощью ядов или токсинов, губительно воздействующих на инфекционный агент — возбудитель заболевания, на паразитов или на клетки злокачественных опухолей при сравнительно меньшем отрицательном воздействии на организм хозяина. Яд или токсин при этом называется химиопрепаратом, или химиотерапевтическим агентом.

Нормализация жизнедеятельности и улучшение функций пораженных органов и систем при этом достигаются вторично, как следствие уничтожения или ослабления причины, вызвавшей заболевание, — инфекции, опухоли или паразитарной инвазии.

Препараты, применяемые для этиотропного лечения туберкулеза

При проведении химиотерапии туберкулеза используют лекарственные средства с антимикобактериальной активностью, которые принято разделять на следующие группы препаратов: первого ряда, или основные, и второго ряда, или резервные.

Противотуберкулезные препараты

Лекарственные средства первого и второго ряда оказывают на микобактерии туберкулеза бактерицидное/бактериостатическое действие, имеют в инструкции по применению показание «туберкулез» и включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [5, 14, 15].

Препараты первого ряда — основные препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями, — изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин.

Препараты второго ряда — резервные препараты выбора для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам — инъекционные аминогликозиды канамицин и амикацин и полипептид (капреомицин), фторхинолоны II поколения — офлоксацин, III поколения — левофлоксацин, спарфлоксацин, IV поколения — моксифлоксацин), протионамид, этионамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота.

Можно выделить новые противотуберкулезные препараты: бедаквилин [2, 20] и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат [3, 7, 8, 9].

Препараты третьего ряда — антибактериальные препараты, оказывающие бактерицидное/бактериостатическое действие на МБТ *in vitro*, но не

проходившие клинических испытаний как противотуберкулезные средства. Их применение допускается ВОЗ и российскими рекомендациями при невозможности формирования адекватного режима химиотерапии из зарегистрированных противотуберкулезных препаратов — линезолида, амоксициллина + клавулановой кислоты, кларитромицина/азитромицина, имипенема/циластатина, меропенема [17].

Перечисленные препараты третьего ряда не имеют показания «туберкулез» в инструкциях по применению. Они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов как антибактериальные средства¹. В связи с этим их включение в режим химиотерапии возможно только по решению врачебной комиссии врачебной организации при наличии жизненных показаний (в случае туберкулеза с ШЛУ МБТ — при отсутствии возможности сформировать и реализовать адекватный режим химиотерапии).

В курсе химиотерапии при туберкулезе выделяют две фазы: интенсивную и фазу продолжения.

Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, на максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития ЛУ, а также на уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах. Фаза интенсивной терапии может быть этапом подготовки к хирургическому этапу лечения.

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

Понятие «режим химиотерапии» включает: комбинацию противотуберкулезных препаратов, их лекарственные формы и дозы, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения. Только при соблюдении всех вышеперечисленных условий режим может считаться адекватным.

Критерии выбора режима химиотерапии

При формировании режима химиотерапии следует учитывать следующие обстоятельства.

- Наличие ЛУ МБТ. Эти сведения с высокой степенью достоверности могут быть получены при молекулярно-генетическом и микробиологическом исследовании диагностического материала от больного. В ряде случаев о наличии ЛУ МБТ у пациента могут косвенно свидетельствовать: анамнестические сведения (тесный контакт с бактериовыделителем с известным спектром ЛУ МБТ), проведенные ранее неэффективные курсы химиотерапии либо отсутствие результата от текущего

¹ Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р. — М. — 16 с. — <http://government.ru/media/files/u8akRanvTL4.pdf>.

курса химиотерапии (сохранение бактериовыделения и/или рентгенологически документированное прогрессирование специфического воспаления).

- Наличие у пациента противопоказаний к применению того или иного препарата, которое может быть обусловлено индивидуальной непереносимостью, сопутствующими заболеваниями и их последствиями либо проводимым по их поводу лечением, особыми физиологическими состояниями (беременность, кормление грудью и прочее).
- Возможность реализации запланированного режима с учетом психологических особенностей пациента и его приверженности к лечению.

Организационные формы проведения химиотерапии

Реализация режима химиотерапии возможна в различных условиях (круглосуточный стационар, дневной стационар, санаторий, «стационар на дому», амбулаторное лечение). В любом случае должен быть обеспечен контроль за приемом лекарственных препаратов со стороны медицинского персонала и преемственность при смене организационной формы лечения.

При определении условий проведения химиотерапии должны быть учтены:

- наличие эпидемической опасности со стороны больного для окружающих;
- вероятность развития тяжелых НПР;
- возможность проведения контроля за соблюдением режима и дозы приема препаратов;
- результаты мониторинга НПР при обследовании больных туберкулезом в процессе лечения;
- наличие сопутствующих заболеваний, сказывающихся на трудоспособности и функциональном состоянии пациента;
- приверженность пациента к лечению;
- социально-экономические особенности жизни пациента.

Контрольное обследование 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.

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи (в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 мес);
- определение содержания билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови (в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 мес);
- исследование диагностического материала — микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкую/плотные среды (из одного образца) диагностического материала (ежемесячно до по-

лучения отрицательных результатов посевов в течение 4 последовательных месяцев, далее — каждые 2 мес, и по завершении лечения — не менее чем из двух образцов);

- определение ЛЧ МБТ в интенсивной фазе (ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение ЛЧ МБТ проводят при обнаружении МБТ любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ);
- рентгенологические исследования пораженного органа (органов) (каждые 2 мес в интенсивной фазе, в середине фазы продолжения и в конце основного курса терапии).

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия — комплекс лечебных мероприятий, направленных на патологические, патофизиологические и патоморфологические процессы в организме, вызванные микобактериальной агрессией.

Цель проведения патогенетической терапии — повышение эффективности лечения больных туберкулезом, сокращение сроков лечения и сведение к минимуму остаточных изменений в пораженном органе.

Назначаемые с патогенетической целью лекарственные препараты оказывают воздействие на различные компоненты патологического процесса в органах и тканях при туберкулезе:

- гранулематозное воспаление;
- неспецифическое воспаление;
- деструктивные изменения;
- репаративные процессы (включая фиброзирование).

Применение патогенетических средств должно соответствовать этапам течения туберкулезного процесса и фазам этиотропной противотуберкулезной терапии.

Рациональное применение патогенетических средств:

- оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие;
- предупреждает развитие токсических и аллергических эффектов противотуберкулезных препаратов;
- стимулирует и модулирует репаративные процессы.

Группы препаратов, рекомендуемые для патогенетической терапии

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

- иммуномодуляторы, разрешенные к использованию при туберкулезе (глюкозаминилмурамилдипептид; глутамил-цистеинил-глицин динатрия);
- дезинтоксикационные;
- противовоспалительные препараты (глюкокортикостероиды и нестероидные препараты);
- десенсибилизирующие;
- антиоксидантные и антигипоксантные;
- витаминные препараты (препараты группы В, витамин D);

- бронходилататоры;
- препараты сурфактанта.

Мероприятия по предотвращению и купированию нежелательных побочных реакций химиотерапии

Перед началом лечения должно быть проведено обследование для уточнения состояния существующих заболеваний и выявления возможных фоновых заболеваний на субклиническом уровне. Следует провести консультации у необходимых специалистов и уточнить с ними необходимые лечебные и диагностические мероприятия в течение всего курса лечения. Лечение сопутствующей патологии должно осуществляться в соответствии с действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи.

При оценке НПР, развивающихся в ходе химиотерапии туберкулеза, следует учитывать, что возможна суммация побочного действия разных противотуберкулезных препаратов, направленного на одни и те же органы-мишени (например, на печень). Это может приводить к утяжелению симптоматики, затрудняет определение ее основного виновника. В таких случаях оправдано отнесение НПР сразу к нескольким препаратам или режиму в целом. При серьезных побочных реакциях это может потребовать временной отмены и/или замены всей схемы химиотерапии.

Эти особенности химиотерапии туберкулеза диктуют необходимость подготовки отдельных клинических рекомендаций, направленных на предотвращение и купирование НПР режима в целом, при синдромном подходе к развивающимся нарушениям и с учетом фоновой патологии.

Мониторинг нежелательных побочных реакций химиотерапии

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

- клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения (не реже 1 раза в мес, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 мес);
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови (в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в мес, а в фазе продолжения — 1 раз в 3 мес);
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно;
- осмотр окулистом до начала лечения при назначении этамбутола;
- ЭКГ (интервал $Q-T$) ежемесячно;
- осмотр лор-врачом ежемесячно при назначении аминогликозидов и полипептида;
- исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других препаратов, влияющих на обмен пуринов.

Побочные действия противотуберкулезных препаратов

Изониазид

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, раздражительность, инсомния, энцефалопатия, эйфо-

рия, амнезия, неврит или атрофия зрительного нерва, периферический неврит и полиневрит, парестезия, паралич конечностей, судороги, в т.ч. генерализованные, учащение судорожных припадков у больных эпилепсией, интоксикационный психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение и гемостаз): сердцебиение, повышение системного и легочного артериального давления, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов, боль в области сердца, стенокардия; агранулоцитоз, гемолиз (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): сухость во рту, тошнота, рвота, гипербилирубинемия, продромальные симптомы гепатита (потеря аппетита, тошнота или рвота, необычная усталость или слабость), повышение активности печеночных трансаминаз, токсический гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: гинекомастия, меноррагия, дисменорея.

Аллергические реакции: эозинофилия, кожная сыпь.

Прочие: мышечные подергивания, атрофия мышц, лихорадка, «кушингоид», гипергликемия, лихорадка, флебит (при в/в введении).

Рифампицин

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, нарушение зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение и гемостаз): понижение артериального давления (при быстром в/в введении), флебит (при длительном в/в введении), тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцито- и лейкопения, кровотечение, острая гемолитическая анемия.

Со стороны органов ЖКТ: кандидоз ротовой полости, уменьшение аппетита, тошнота, рвота, эрозивный гастрит, нарушение пищеварения, боль в животе, диарея, псевдомембранозный колит, повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови, желтуха (1–3%), гепатит, поражение поджелудочной железы.

Со стороны мочеполовой системы: канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, нарушения менструального цикла.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, слезотечение, эозинофилия.

Прочие: артралгия, мышечная слабость, герпес, индукция порфирии, гриппоподобный синдром (при интермиттирующей или нерегулярной терапии).

Этамбутол

Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации,

депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Пиразинамид

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

Канамидин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном приеме внутрь — синдром мальабсорбции (диарея, метеоризм, светлый, пенистый, масляный стул).

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки); при парентеральном введении (главным образом при в/в и внутримышечном) возможна нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность (звон или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха вплоть до необратимой глухоты), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота), неврит слухового нерва.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, нарушение функции почек (цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, отек Квинке.

Амикацин

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, парестезия, подергивание мышц, судороги, тремор, сонливость, нарушение нейромышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания, апноэ), психоз, нарушения слуха (ощущение закладывания или шум в ушах, понижение слуха с уменьшением восприятия высоких тонов, необратимая глухота) и равновесия (нескоординированность движений, головокружение, неустойчивость).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сердцебиение, артериальная гипотензия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, эозинофилия.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны мочеполовой системы: поражение почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, почечная недостаточность).

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, артралгия, отек Квинке, анафилактический шок.

Прочие: лекарственная лихорадка, болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).

Капреомицин

Со стороны мочеполовой системы: нефротоксичность — токсический нефрит, повреждение почек с некрозом канальцев, дизурия (увеличение/уменьшение частоты мочеиспускания или количества мочи), почечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови более 20–30 мг/100 мл и креатинина в сыворотке крови, цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия.

Со стороны нервной системы и органов чувств: необычная усталость или слабость, сонливость, нервно-мышечная блокада, затруднение дыхания (вследствие понижения тонуса дыхательных мышц) вплоть до остановки дыхания; ототоксичность — понижение слуха (субклиническое — 11%, клинически выраженное — 3%), в т.ч. необратимое, шум, звон, гудение или ощущение закладывания в ушах; вестибулотоксичность — нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, жажда, гепатотоксичность с нарушением функциональных показателей печени (особенно на фоне заболеваний печени в анамнезе).

Аллергические реакции: макулопапулезная кожная сыпь, зуд, покраснение кожи, лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): аритмия (вследствие электролитных нарушений), лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия (более 5%), тромбоцитопения.

Прочие: нарушение электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмизм; миалгия; болезненность, инфильтрация, развитие стерильных абсцессов или повышенная кровоточивость в месте введения.

Протионамид

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, металлический привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко — головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях — парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Этионамид

Со стороны нервной системы и органов чувств: неврологические и психические нарушения — головная боль, парестезия, судороги, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, сонливость или бессонница, слабость, депрессия, галлюцинации, возбуждение, психоз, периферический неврит, неврит зрительного нерва.

Со стороны органов ЖКТ: анорексия, металлический привкус во рту, стоматит, гиперсаливация, отрыжка с тухлым запахом, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, метеоризм, нарушение функции печени (гепатотоксичность вплоть до развития гепатита).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушение кроветворения (тромбоцитопения).

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит.

Прочие: гинекомастия, дисменорея, импотенция, гипотиреозидизм, эпизоды гипогликемии у больных сахарным диабетом, гиповитаминоз В₆, снижение массы тела, артралгия, фотосенсибилизация.

Фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q—T.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечная слабость, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: фотосенсибилизация, зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: астения, обострение порфирии, рабдомиолиз, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

Спарфлоксацин

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль, нервозность, бессонница, стимуляция ЦНС (острый психоз, агитация, спутанность сознания, галлюцинации, тремор).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): удлинение интервала $Q-T$, расширение сосудов, лейкоцитоз.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, боль или дискомфорт в животе, псевдомембранозный колит (выраженные абдоминальные или желудочные спазмы и боль, тяжелая диарея, в т.ч. с кровью, лихорадка).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, тендинит, артропатия, разрыв сухожилия.

Со стороны кожных покровов: реакции фоточувствительности (волдыри, зуд, сыпь, гиперемия, ощущение жжения кожи, отечность).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, покраснение.

Прочие: вагинальный кандидоз, повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы).

Аминосалициловая кислота

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): нарушение синтеза протромбина, гранулоцитопения или агранулоцитоз, гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); редко — тромбоцитопения, лейкопения (вплоть

до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, B_{12} -дефицитная мегалобластная анемия.

Со стороны органов ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея или запор, язва желудка, желудочное кровотечение, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатомегалия, гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: кристаллурия, протеинурия, гематурия.

Аллергические реакции: крапивница, пурпура, энантема, лекарственная лихорадка, астматические явления, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: зоб с гипотиреозом или без него, микседема (при длительном применении в высоких дозах), мононуклеозоподобный синдром (лихорадка, головная боль, кожная сыпь, боль в горле), сахарный диабет, гипокалиемия, метаболический ацидоз; при в/в введении — ощущение жара, слабость, токсико-аллергические реакции вплоть до развития шока.

Циклосерин

Головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, судороги, сонливость, полубессознательное состояние, спутанность мыслей, нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, психоз с суицидальными попытками, изменение характера, повышенная раздражительность, агрессивность, парез, гиперрефлексия, парестезия, большие и малые приступы клонических судорог, кома, застойная сердечная недостаточность (при приеме 1000–1500 мг в сутки), мегалобластная или сидеробластная анемия, увеличение аминотрансфераз в сыворотке, аллергические реакции (зуд).

Теризидон

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница, чувство опьянения; в единичных случаях — эпилептиморфные судороги, депрессия, психоз.

Со стороны пищеварительной системы: редко — абдоминальная боль, метеоризм, диарея.

Аллергические реакции.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, потеря сознания, нейропсихические реакции (агрессия, депрессия).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: боль в эпигастральной области, повышение активности печеночных трансаминаз, тошнота, рвота.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, гиперемия кожи, токсико-аллергические реакции, ангионевротический отек.

Прочие: гипотериоз, бронхоспазм, лихорадка, эозинофилия, ощущение жара.

Бедаквилин

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — удлинение интервала Q—T на ЭКГ.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — боль в суставах, часто — боль в мышцах.

Прочие: кровохарканье, анорексия, боль в грудной клетке, кожная сыпь.

Линезолид

Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при проведении клинических испытаний линезолида, были диарея, головная боль, тошнота.

Со стороны нервной системы и органов чувств: 1–10% — головная боль, головокружение, инсомния, извращение вкуса, изменение окрашивания языка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): 1–10% — тромбоцитопения.

Со стороны органов ЖКТ: 1–10% — диарея, тошнота, рвота, запор; 0,1–1% — кандидоз слизистой оболочки полости рта, отклонения показателей функции печени, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, уровня билирубина.

Со стороны кожных покровов: 1–10% — сыпь.

Прочие: 1–10% — лихорадка, вагинальный кандидоз, грибковая инфекция; 0,1–1% — изменение лабораторных показателей, в т.ч. повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение концентрации пролактина, повышение активности лактатдегидрогеназы, липазы, амилазы, уровня креатинина.

Кларитромицин

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, тревожность, страх, инсомния, ночные кошмары, шум в ушах, изменение вкуса; редко — дезориентация, галлюцинации, психоз, деперсонализация, спутанность сознания; в единичных случаях — потеря слуха, проходящая после отмены лекарственного средства; имеются сообщения о редких случаях парестезии.

Со стороны органов ЖКТ: нарушение функций ЖКТ (тошнота, рвота, гастралгия/дискомфорт в животе, диарея), стоматит, глоссит, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестатиче-

ская желтуха; редко — псевдомембранозный энтероколит; имеются сообщения о редких случаях развития гепатита; в исключительных случаях наблюдалась печеночная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): редко — тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния), лейкопения; крайне редко — удлинение интервала $Q-T$, желудочковая аритмия, в т.ч. желудочковая пароксизмальная тахикардия, трепетание/мерцание желудочков.

Со стороны мочеполовой системы: имеются сообщения о редких случаях увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови, развитии интерстициального нефрита, почечной недостаточности.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), анафилактоидные реакции.

Прочие: развитие устойчивости микроорганизмов; в редких случаях — гипогликемия (на фоне лечения пероральными гипогликемическими средствами и инсулином).

При развитии НПР необходимо:

- провести консультацию специалиста в зависимости от вида реакций;
- назначить симптоматическую терапию;
- отменить препарат при невозможности купировать НПР;
- по возможности повторно назначить препарат или схему терапии с постепенным введением препаратов.

Методы коллапсотерапии (пневмоперитонеум, пневмоторакс), клапанная бронхоблокация

Методы коллапсотерапии, такие как искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум, позволяют улучшить показатели эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких [10].

Показания к применению методов коллапсотерапии:

- двусторонний деструктивный туберкулез легких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулез с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- легочное кровотечение;
- при подготовке больного к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого.

Искусственный пневмоторакс

Искусственный пневмоторакс — введение воздуха в плевральную полость для коллапса пораженного легкого.

Искусственный пневмоторакс противопоказан при:

- активном туберкулезе бронха на стороне поражения;
- активном воспалении бронхов любой природы;
- стенозе бронха II—III степени;
- эмфиземе легких;
- пневмокониозе;

- дыхательной недостаточности II—III степени;
- бронхообструктивном синдроме;
- состоянии после оперативного вмешательства на стороне каверны;
- поражении сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ишемическая болезнь сердца: стенокардия III—IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II—III степени);
- в возрасте старше 60 лет.

Срочным показанием к наложению искусственного пневмоторакса является легочное кровотечение, если известно, в каком легком кровоточит сосуд.

Пневмоперитонеум

Пневмоперитонеум — введение воздуха в брюшную полость для подъема и ограничения подвижности диафрагмы и иммобилизации легких. Приподнятая диафрагма уменьшает дыхательную функцию легких. Релаксация ткани легкого такая же, как при пневмотораксе, стимулирует репаративные процессы.

Метод применяется чаще всего как дополнение к химиотерапии и хирургическим вмешательствам. В редких случаях пневмоперитонеум используется в качестве самостоятельного метода как заключительный этап лечения.

Пневмоперитонеум противопоказан при:

- «блокированных» кавернах;
- милиарном туберкулезе;
- дыхательной недостаточности II—III степени;
- воспалительных изменениях в брюшной полости, грыжах белой линии, паховых, перерастянном брюшном прессе;
- активном туберкулезе органов малого таза;
- ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистой недостаточности, атеросклерозе сосудов;
- амилоидозе внутренних органов;
- раннем послеоперационном периоде на органах брюшной полости.

Клапанная бронхоблокация

Клапанная бронхоблокация является эффективным и безопасным немедикаментозным методом в комплексном лечении пациентов с туберкулезом легких.

Применение клапанной бронхоблокации направлено на сокращение сроков бактериовыделения и сокращение сроков закрытия полости деструкции в легочной ткани.

Технология клапанной бронхоблокации применяется для лечения тонкостенных каверн, полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе; при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Клапанная бронхоблокация противопоказана при

воспалительных заболеваниях бронхов, а также при рубцовом стенозе бронхов [6] (*уровень D*).

Хирургическое лечение туберкулеза

Хирургическое лечение туберкулеза занимает важное место в комплексной терапии и является ее компонентом [18, 19]. Применяется для лечения как легочных, так и внелегочных локализаций специфического воспаления. Цель и принципы проведения хирургического лечения туберкулеза являются общими.

Цель хирургического лечения туберкулеза — удаление специфического очага воспаления и создание условий для нормального функционирования органа или системы.

Хирургическое лечение направлено на:

- удаление очага (ов), инфильтративных изменений и зон деструкции специфического воспаления на разных стадиях в пораженном органе;
- сокращение сроков абациллирования, при отсутствии эффекта от химиотерапии;
- восстановление нарушенных анатомо-функциональных возможностей пораженного органа;
- предотвращение появления новых очагов инфекции в других органах и тканях и обострения (рецидивов) имеющихся.

Соблюдаются основные принципы терапии с учетом результатов ЛУ возбудителя.

Сроки проведения хирургического лечения могут быть пересмотрены врачебной комиссией (ВК) с участием хирурга, с учетом распространенности, наличия осложнений, возможности проведения достаточно длительной химиотерапии и желания пациента.

При туберкулезе органов дыхания консультации торакального хирурга должны осуществляться в конце интенсивной фазы химиотерапии или в ходе ее проведения (при наличии явных показаний (формирование туберкулем, односторонние деструктивные процессы без бронхогенной диссеминации, ограниченный фиброзно-кавернозный туберкулез).

Вопрос о возможности хирургического лечения и сроках должен быть поставлен уже перед началом интенсивной фазы химиотерапии, что следует отразить в решении ВК.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- 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 с учетом распространенности туберкулезных изменений. Переход к фазе продолжения и ее длительность определяются ВК;
- на сегодняшний день нет достаточного количества исследований, позволяющих рекомендовать срок химиотерапии в послеоперационном периоде при ЛЧ-туберкулезе.

Типы лечебных режимов

Различают следующие виды режима для больного, находящегося в лечебном учреждении (в стационаре или санатории) [12]:

- режим полного покоя, или постельный;
- щадящий режим, или режим относительного покоя;
- тренирующий режим.

Режим полного покоя

Режим полного покоя необходим при острой вспышке туберкулезного процесса, казеозной пневмонии, во время легочного кровохарканья, в остром периоде плеврита, при спонтанном пневмотораксе. Больной находится в постели и обслуживается только медицинским персоналом. Медицинская сестра умывает и кормит больного в постели. При полном покое устраняются отрицательные раздражители психики больного, улучшается функция дыхания и кровообращения, снижаются энергетические затраты.

Режим относительного покоя

Режим относительного покоя: при отсутствии лихорадки, затихании туберкулезного процесса больному разрешают вставать, ходить по палате, допускается кратковременное пребывание на веранде или в больничном парке.

Тренировочный режим

Тренировочный режим включает более продолжительные прогулки, определенный комплекс физических упражнений, спортивные игры и трудовые процессы (в зависимости от состояния каждого больного и под систематическим медицинским контролем). Возникающие при этом положительные эмоции оказывают регулирующее и тонизирующее влияние на нервную и другие системы организма и способствуют более глубокому дыханию, восстановлению окислительных процессов, улучшению сна и аппетита. Особое значение имеет специальный комплекс лечебной физкультуры

Диетотерапия при лечении туберкулеза

Диетотерапия направлена на повышение защитных сил организма, стимуляцию репаративных процессов, нормализацию обменных нарушений, восстановление нарушенных функций и снижение токсико-аллергических реакций [4].

Характер диетотерапии больных, страдающих туберкулезом, определяется особенностью течения туберкулезного процесса, стадией болезни, общим состоянием больного с учетом степени вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

Лечебное питание должно строиться с учетом локализации, характера процесса, степени активности, реактивной способности организма, со-

стояния органов пищеварения, упитанности и образа жизни больного, сопутствующих заболеваний и осложнений, функционального состояния пораженных органов.

При расчете энергетической ценности диеты наряду с учетом роста, массы тела, пола и образа жизни (режима) больного необходимо иметь в виду частое наличие при туберкулезе повышенного расхода энергии, связанного с инфекцией и лихорадочным состоянием.

В большинстве случаев необходимо не избыточное питание (3500–5000 ккал), а усиленное, предполагающее увеличение количества пищи не более чем на 1/3 по сравнению с нормой.

Для обеспечения адекватной потребности в энергии в условиях распада белков, ухудшения обмена жиров и углеводов, повышенного расхода витаминов и минеральных веществ энергетическая ценность диеты для больных туберкулезом в стадии обострения процесса и выраженных воспалительных явлениях должна составлять в среднем 3100–3500 ккал/день, в период стабилизации туберкулезного процесса в фазе рассасывания и уплотнения — 2500–2700 ккал/день.

В качестве источников жира используются продукты как животного (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, молочные продукты, сливочное масло), так и растительного происхождения — растительные масла (подсолнечное, кукурузное), содержащие преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты омега-6. Включение в рацион морской рыбы (скумбрия, палтус, мойва и др.) обеспечивает обогащение диеты полиненасыщенными жирными кислотами омега-3. Для той же цели в диетотерапии используются биологически активные добавки к пище. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 позволяют оптимизировать жирно-кислотный состав диеты и, таким образом, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у этого контингента больных.

Целесообразно включать в рацион пищевые продукты, особенно богатые этими аминокислотами (молоко, творог, брынзу, твердые сыры, курицу, индейку, говяжью и свиную печень, кальмары, кетовую икру, белые сушеные грибы, какао, сою, горох и др.).

В настоящее время обоснована целесообразность некоторого ограничения количества жиров в рационе в период активизации туберкулезного процесса (до 1 г на 1 кг массы тела) и нормального количества жиров (1,5 г на 1 кг массы тела) в фазе ремиссии.

Следует отдавать предпочтение сливочному маслу и растительным жирам. Последние являются основным источником незаменимых жирных кислот.

При массе тела больного ниже нормы (снижение индекса массы тела ниже 18,5) и прогрессирующем похудании необходимо назначение усиленного питания, которое предусматривает повышение энергетической ценности. Можно применять дополнительное белковое питание («Нутриэн Фтизио», «Нутриола», «Нутриция»).

Методики психотерапии

Течение туберкулезного процесса сопровождается определенными нервно-психическими нарушениями. У больных туберкулезом отсутствует эмоциональный контроль, чувство безопасности, при этом прослеживается обеспокоенность, сексуальная напряженность, признаки депрессии и дезадаптации [1].

Больные, страдающие туберкулезом, склонны к развитию психосоматических заболеваний, в связи с чем нуждаются в психологической коррекции, специальных тренингах по саморегуляции состояния и адекватному эмоциональному самовыражению.

Задачами психолога являются [6]:

- определение потенциальных возможностей психологической реабилитации пациента;
- помощь пациенту в адаптации к условиям стационара;
- формирование уверенности в выздоровлении, доверия к действенности лекарственной терапии;
- формирование у пациента мотивации для активного сотрудничества с медицинским персоналом;
- уменьшение у пациента страха, тревоги и неопределенности, формирование ощущения контроля над происходящим;
- коррекция чрезмерно беспокойного или легкомысленного отношения к болезни;
- формирование адекватного отношения пациента к реакциям организма на прием противотуберкулезных препаратов;
- помощь пациенту в принятии собственной ответственности за благоприятный исход лечения;
- оптимизация эмоционального состояния пациента;
- профилактика социальной самоизоляции пациента;
- поддержание активной личностной позиции пациента в отношении собственного здоровья и лечения.

В фазе продолжения лечения целью психологической реабилитации является повышение стрессоустойчивости, профилактика преждевременного отрыва от терапии.

Критерии эффективности лечения туберкулеза

Критериями эффективности лечения туберкулеза с ЛЧ МБТ являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микробиологическими исследованиями, указанными в клинических рекомендациях по этиологической диагностике туберкулеза;
- 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режимов химиотерапии // Пробл. туб. и болезней легких. 2007. № 3. С. 46–64.
2. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Бедаквилин — новый противотуберкулезный препарат // Туб. и социально значимые забол. 2014. № 1–2. С. 44–51.
3. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1994. 39 с.
4. Диетическая терапия больных туберкулезом / Методические рекомендации МЗ РФ от 21.06.2006, № 2029-ВС. М., 25 с.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых // Клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.
6. Ломакина О.Б., Мартусова Е.В., Майстренко А.Н. Оказание психосоциальной помощи больным туберкулезом // Туб. и социально значимые забол. 2013. № 1. С. 66–72.
7. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата перхлорон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.] // Мед. альянс. 2013. № 2. С. 69–81.
8. Пат. RU № 1621449 Перхлорат-4-тиоуреидоиминотетрагидропиридина, обладающий туберкулостатической активностью / В.Н. Елохина, А.Е. Александрова, А.С. Нахманович, Р.А. Щеголева, Р.А. Карнаухова, Т.И. Виноградова, И.Д. Калихман (гос. рег. 25.10.1993).
9. Пат. RU № 2423977 Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоиминотетрагидропиридина перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гушин, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, Г.А. Батюнин, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, А.В. Малыгин (Заявка 2010115705/15, 20.04.2010. Опубликовано 20.07.2011).
10. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях. Методические рекомендации МЗ РФ // Пробл. туб. 2003. № 2. С. 50–53.
11. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Мед. альянс. 2012. № 1. С. 5–38.
12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 апреля 2006 г. № 316 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330 “О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации”».
13. Сельцовский П.П., Стрельцов В.В., Золотарева Н.В. Психологическое сопровождение терапии туберкулеза легких : методические рекомендации. М. : МНПЦБТ, 2009. 72 с.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.

16. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.

17. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 2014. 448 p.

18. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis / Kempker R.R. [et al.] // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12, N 2. P. 157–166.

9. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / Yablonski P. [et al.] // European Respiratory Society Monograph. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.

20. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva : World Health Organization, 2013. 60 p.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — стандартизация подходов к этиологическому подтверждению заболевания, внедрению единой методологической базы в России и обеспечение равной доступности современной эффективной диагностики туберкулеза всем гражданам России.

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

ДИАГНОСТИКА

Все методы диагностики заболеваний можно разделить на прямые, позволяющие выявить непосредственно этиологический агент заболевания, и косвенные, которые выявляют последствия воздействия этиологического агента на организм больного.

При туберкулезе к прямым методам относятся традиционные методы микробиологической диагностики (микроскопия и посев на питательные среды) и МГМ-технологии, позволяющие определить наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя в диагностическом материале.

Методы лабораторной диагностики

Методы микроскопии

Методы этиологической диагностики разрабатывались с начала XX века. Старейшими, но сохраняющими свою значимость до сегодняшнего дня являются методы микроскопии мазков, окрашенных высокоспецифичным для микобактерий способом [7, 8]. Специфичность методов окраски, получивших название «кислотоустойчивое окрашивание», основывается на особенностях клеточной стенки микобактерий образовывать устойчивые к воздействию кислого этанола или минеральных кислот (серной кислоты) связи с арилметановыми красителями, к которым относятся фуксин и флуоресцентный краситель аурамин ОО.

Обработка мазков этими веществами в водно-фенольном растворителе (карболовый фуксин или карборовый аурамин ОО) обычно приводит к окрашиванию микобактерий устойчивым к их последующей обработке кислым спиртом или серной кислотой. Окрашивание, по-видимому, обусловлено связыванием красителей с характерным для микобактерий высокомолекулярным гликолипидным компонентом клеточной стенки бактерий — миколовыми кислотами, характерными для микобактерий. В результате кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в красный цвет (окраска по Цилю—Нильсену) или имеют желто-зеленую флуоресценцию. Фенол увеличивает способность красителя проникать в липидные слои клеточной мембраны, повышая его гидрофобность, усиливая тем самым интенсивность окраски. Помимо *Mycobacterium tuberculosis* способностью к кислотоустойчивому окрашиванию имеют и другие микобактерии, относящиеся к микобактериям туберкулеза, а также нетуберкулезные микобактерии. Основанная на применении карболового фуксина окраска по Цилю—Нильсену или флуоресцентное окрашивание аурамино ОО широко распространены в мире и в нашей стране. В России также широко распространен метод флуоресцентного окрашивания без применения фенола, с использованием красителей аурамина ОО и родамина [9].

Чувствительность методов микроскопии для выявления туберкулеза невелика, поэтому при неудовлетворительном качестве собранного диагностического материала (мокроты) его эффективность снижается. Однако клиническая специфичность превышает 95%.

Эффективность методов высока среди наиболее эпидемически опасной группы больных. Время оборота теста составляет от нескольких часов до суток. Результаты исследований этими методами, так же как и методами, требующими значительно большего времени выполнения посева, определяют классификацию больного как бацилярного или абацилярного. Методы микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием позволяют выявить бактерии, обладающие таким свойством. К ним, помимо микобактерий туберкулезного комплекса, относятся и другие микобактерии. Однако доля таких бактерий невысока, поэтому влияние этого фактора на специфичность выявления туберкулеза невелика. Вместе с тем это свойство теста выгодно отличает его от существующих в настоящее время МГМ, выявляющих специфичные только для микобактерий туберкулезного комплекса фрагменты ДНК (см. ниже). Поэтому все случаи с положительным результатом микроскопического исследования для выявления кислотоустойчивых бактерий должны исследоваться на наличие у них нетуберкулезных микобактерий.

Цитологические и гистологические исследования

Этиологическое подтверждение диагноза может быть проведено при выявлении *M. tuberculosis* в тканях цитологическим, гистологическим

и иммуногистохимическими методами [10]. Материалом для цитологического исследования служат мазки и отпечатки из соскобов патологически измененных тканей и экссудатов, которые после фиксации тем или иным способом окрашиваются карболовым фуксином по Цилю—Нильсену, аурамином и др. методами [11, 12].

Для гистологического исследования кусочки органов фиксируются в 10% нейтральном формалине, проводятся через спирты и заливаются в парафин. После этого из них приготавливаются срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашиваются гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимза, по Цилю—Нильсену и другими методами, причем микобактерии определяются на фоне тех или иных морфологических изменений. Для характеристики морфологических изменений используются и дополнительные окраски, рекомендуемые в руководствах по патологической анатомии [13].

Как и при других микроскопических исследованиях с выявлением кислотоустойчивых бактерий, при цитологическом и гистологическом исследованиях выявляются кислотоустойчивые микроорганизмы, видовая принадлежность которых остается под вопросом. Так, по Цилю—Нильсену одинаково окрашиваются *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. avium-intracellulare*, ряд других нетуберкулезных микобактерий, нокардии, родококки, *Legionella micdade*, а также кортикальные шипики яиц шистосом, крючья эхинококков, споры криптоспоридий. Для их идентификации и точного определения видовой принадлежности результаты бактериоскопии сопоставляются с результатами посева, позволяющего выделять возбудителя в чистой культуре, или с результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В настоящее время с этой же целью используется иммуногистохимическое исследование, сущность которого состоит в визуализации антигенов *M. tuberculosis* с помощью меченых антител (resp. сывороток). Эти антитела могут иметь различную специфичность и позволяют выявлять как *M. tuberculosis*, так и микобактерии туберкулезного комплекса.

Часто этиологическим подтверждением диагноза «туберкулез» считают результаты гистологического исследования, при котором в легких и других органах обнаруживаются «специфические» микроскопические изменения в виде казеозно-некротических фокусов, эпителиоидно-клеточных бугорков, инфильтратов и других патологических изменений. Оценка их диагностического значения находится в компетенции патоморфолога. Однако необходимо учитывать, что такие «специфические», казалось бы, именно для туберкулеза гранулематозные изменения, как эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими многоядерными клетками Лангханса, встречаются при многих других гранулематозных болезнях и даже при неинфекционной патологии [14–16].

Это диктует необходимость проводить тщательную дифференциальную диагностику в каждом конкретном случае. Наличие «специфиче-

ских» изменений является необходимым, но недостаточным признаком туберкулеза. Его необходимым и достаточным признаком является совокупность характерных микроскопических изменений ткани и наличие *M. tuberculosis*.

Молекулярно-генетические методы

Метод ПЦР — МГМ, позволяющий добиться значительного увеличения (амплификации) малых концентраций определенных (специфичных) фрагментов нуклеиновой кислоты [ДНК/рибонуклеиновой (РНК)] возбудителя в биологическом материале (пробе) и подтвердить наличие этиологического агента в материале даже при его незначительном количестве. В результате последовательных циклов удвоения специфического фрагмента ДНК возбудителя число копий возрастает экспоненциально, и всего за несколько часов можно получить более 100 млрд копий.

На начальных этапах развития ПЦР диагностических систем детекция амплифицированного продукта реакции была связана с этапом электрофореза. Большие количества копий амплифицированной ДНК создавали угрозу перекрестной контаминации образцов в процессе их внесения в гель и загрязнения самой лаборатории. Этим обуславливались жесткие требования к разграничению зон проведения разных этапов теста [18].

Современные ПЦР-технологии — ПЦР в режиме реального времени — дают возможность регистрировать количество специфичного фрагмента ДНК параллельно с его амплификацией. Эта технология позволяет не только выявить ДНК возбудителя в образце, но определить его количество в реальном времени после каждого цикла амплификации.

Дополнительным преимуществом ПЦР в режиме реального времени является отсутствие стадии электрофореза в процедуре исследования, что позволяет минимизировать риск контаминации образцов и лаборатории продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов. Это снижает требования к организации ПЦР-лаборатории, становятся возможны автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Примером автоматизированной системы ПЦР в режиме реального времени является картриджная технология Gene-Xpert, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения для лабораторной диагностики туберкулеза [18]. Эта система позволяет одновременно выявлять ДНК возбудителя в диагностическом материале и подтверждать/исключать наличие мутаций в *groV*-гене, приводящих к устойчивости бактерий к рифампицину.

Данные клинических испытаний ПЦР в режиме реального времени известны только для Gene-Xpert [18]. По результатам метаанализа диагностическая чувствительность этой тест-системы для диагностики

туберкулеза легких составляет 88% (84–92%), специфичность — 99%, в сравнении с результатами посева на плотные и жидкие среды. Средняя чувствительность для образцов с положительным результатом микроскопии составила 88% (84–92), для образцов с отрицательным результатом микроскопии — 68% (61–74). Данные о клинических испытаниях отечественных тест-систем для диагностики туберкулеза легких найти не удалось.

Данные клинических испытаний Gene-Xpert для выявления возбудителя во внелегочных материалах дают среднюю чувствительность, варьирующую от 43,7% для плевральной жидкости до 84,9% для лимфоузлов (данные метаанализа [18]). Применение отечественной тест-системы ПЦР в режиме реального времени позволило выявить микобактерии туберкулезного комплекса в 14,6% среди 80 больных ВИЧ с симптомами сепсиса, тогда как наиболее эффективные методы посева — в 6,9% образцов [19]. Значительным преимуществом всех методов ПЦР в режиме реального времени является малое время оборота теста. Для Gene-Xpert это время составляет 2 ч, время выдачи результата определяется мощностью прибора. Для отечественных тест-систем это время составляет 4–4,5 ч. Среднее время выдачи результата не должно превышать одного рабочего дня.

Таким образом, по результатам анализа многочисленных публикаций, ПЦР в режиме реального времени (на примере Gene-Xpert) обладает значительно большей чувствительностью, чем метод микроскопии, имея сравнимую с ней диагностическую специфичность. Он несколько уступает в чувствительности методу посева, но позволяет получить результат в течение одного рабочего дня. Gene-Xpert позволяет с большой вероятностью подтвердить наличие у больного МЛУ туберкулеза.

Культуральные методы исследования

Культуральные методы исследования, или методы посева, основываются на выращивании микобактерий, содержащихся в диагностическом материале, на искусственных средах [20]. В случае МБТ эти методы применяются начиная с первой половины XX века. Микобактерии туберкулезного комплекса характеризуются длительным временем культивирования (до двух и более месяцев), специфическими требованиями к питательным свойствам питательной среды.

Длительное время выращивания микобактерий туберкулезного комплекса повышает частоту загрязнения засеянных сред быстрорастущей немикобактериальной флорой. В связи с этим перед посевом диагностический материал подвергается дополнительной процедуре — деконтаминации. В результате этой обработки убивается большая часть нетуберкулезной флоры, однако при этом гибнет и часть клеток МБТ. Качество проведения этой процедуры существенно влияет на эффективность посева.

Наиболее распространенными средами для выделения МБТ являются среды на основе куриных яиц — среда Левенштейна–Йенсена и более кислые среды Огавы и Финн-2. В Российской Федерации применяются и другие яичные среды. Эти среды дешевы, содержат в своем составе малахитовый зеленый, угнетающий рост немикобактериальной флоры. Главным недостатком этих сред является низкая скорость роста туберкулезных микобактерий — до 8–10 нед роста, а также относительно меньшая их пригодность для выделения нетуберкулезных микобактерий.

Жидкие среды, и особенно среда Миддлбрук 7Н9, позволяют уменьшить сроки культивирования микобактерий (среднее время появления роста — 10–14 дней), увеличивают выход туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий [21]. Это связано и с более щадящим методом деконтаминации, применяющимся при подготовке образцов для посева на эти среды. Однако использование этих сред приводит к сравнительно большей доле проростов и предъявляет более высокие требования к системе биобезопасности в лаборатории и квалификации персонала. Кроме того, эти среды имеют большую стоимость по сравнению с плотными средами.

Жидкие среды применяются в микробиологических автоматических анализаторах. Анализаторы, позволяющие значительно снизить время определения наличия роста микроорганизмов, — анализаторы с флуоресцентной детекцией роста. Применение стандартизованных, промышленно изготовленных реагентов и расходных материалов, а также стандартизация условий культивирования и регистрации результатов позволяют снизить вероятность ошибки лабораторного специалиста и повышают культуру труда в бактериологической лаборатории, повышая в конечном счете эффективность и достоверность исследования [22].

Плотные и жидкие среды могут применяться для исследования любых диагностических материалов, включая бронхолегочный материал (мокроту, промывные воды бронхов, аспирационный материал, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.), биопсийные и операционные материалы (материал лимфатических узлов, паренхиматозных органов, гной, грануляции, секвестры, фрагменты межпозвоночных дисков и костей кожи, костей), моча и другие. Наибольшая эффективность метода посева достигается при применении нескольких сред, одна из которых — жидкая.

Эффективность применения различных комплектов сред с учетом времени получения результатов различна для различных материалов. Для бронхолегочных материалов оптимальным является применение среды Левенштейна–Йенсена и среды Миддлбрук 7Н9 с флуоресцентной детекцией роста [23], для большинства внелегочных материалов — плотные яичные среды Левенштейна–Йенсена, Финн-2 и среды Миддлбрук 7Н9 с применением детекции роста [23]. Разрабо-

таны и селективные жидкие среды для выделения туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий из крови [24]. Применение этих методов имеет большое значение, особенно для диагностики этиологии бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных [25]. Для посевов мочи в настоящее время рекомендуется только посев на две плотные яичные среды.

Этиологические исследования методом посева требуют дорогостоящего оснащения лаборатории и высокой квалификации ее сотрудников. Стоимость внедрения метода посева на жидкие среды, и особенно автоматических микробиологических анализаторов, так же как и стоимость самого исследования, высока. Стоимость посева на яичные среды значительно ниже. Несмотря на это, большая эффективность исследований с использованием жидких сред и флуоресцентной детекции роста позволяет значительно сократить время получения результата для большинства бронхолегочных образцов, обеспечивает стандартизацию процесса и минимизацию влияния на результат «человеческого фактора», повышает достоверность полученных результатов. Все это делает посев на жидкие среды с флуоресцентной детекцией приоритетной технологией исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез».

Несмотря на значительно большие сроки получения результатов методом посева по сравнению с методами ПЦР, на сегодняшний день методы посева, по имеющимся опубликованным данным, имеют большую чувствительность. Кроме того, при посеве диагностического материала удастся выделить и культуры нетуберкулезных микобактерий в случае микобактериозов, что не позволяют сделать основанные на выявлении специфичных для микобактерий туберкулезного комплекса фрагментов ДНК ПЦР-методы. Кроме того, культура микобактерий, полученная при посеве диагностического материала, необходима для проведения дальнейшего изучения спектра ЛЧ микроорганизмов.

Идентификация микобактерий

Большинство молекулярно-генетических тест-систем позволяют выявлять в диагностическом материале ген, общий для всех микобактерий туберкулезного комплекса. При подозрении на наличие нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), *M. bovis*, *M. bovis* BCG необходимо проводить дополнительные исследования.

В случае выделенных культур их принадлежность к комплексу МБТ должна подтверждаться иммунохроматографическими или молекулярно-генетическими тестами.

Большая часть нетуберкулезных микобактерий может быть идентифицирована молекулярно-генетическими тест-системами или с применением масс-спектрометров. Культуральные и биохимические тесты должны применяться в исключительных случаях, если указанные выше

методы не позволили однозначно идентифицировать выделенные микобактерии. Подтверждение принадлежности культуры к *M. bovis* и *M. bovis* BCG должно проводиться МГМ.

ВНИМАНИЕ! *Проведение идентификации нетуберкулезных микобактерий до вида должно проводиться только в межрегиональных лабораториях или лабораториях научно-исследовательских институтов.*

Исследования лекарственной чувствительности

Исследования ЛЧ — обязательный тест для всех больных туберкулезом, в диагностическом материале которых выявлены ДНК или микобактерии туберкулеза. Доля случаев с неизвестным спектром чувствительности возбудителя должна быть минимизирована и, в случае туберкулеза легких, не должна превышать 35% — те случаи, для которых не удалось получить материал (ДНК или культуру) для исследования.

В настоящее время в арсенале микробиологических лабораторий имеются две группы тестов исследования ЛЧ-устойчивости: культуральные, или фенотипические, и генотипические. Культуральные методы позволяют выявить проявление генетических изменений микобактерий, приводящих к их устойчивости к действию тех или иных противотуберкулезных препаратов — фенотипическое проявление генетических особенностей штамма. Традиционно говорят об определении чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, определенной культуральным методом.

На жидких питательных средах с использованием анализатора ВАСТЕС MGIT 960/320 проводят определение ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид) и к противотуберкулезным препаратам второго ряда (амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, аминоксалициловая кислота, линезолид) [47].

Генотипический метод основан на выявлении мутаций, приводящих к устойчивости микобактерий к определенным противотуберкулезным препаратам. Генетические методы основаны на выявлении уже идентифицированных мутаций, поэтому их результаты не всегда совпадают с результатами фенотипических методов. Например, результаты выявления устойчивости к рифампицину варьируют при применении современных МГМ от 97,8 до 98,7% по сравнению с фенотипически определенными устойчивыми штаммами, для изониазида этот показатель составляет 90–92%, для фторхинолонов — 90–92%, для группы антибиотиков амикацин–капреомицин — 85%, для этамбутола — 69,2%.

Время получения данных о наличии или исключении МЛУ-туберкулеза не должно превышать трех рабочих дней. В случае выявления МЛУ должен быть поставлен молекулярно-генетический тест на устойчивость к фторхинолонам как индикатору пре-ШЛУ. На основа-

нии этих данных должен быть выбран соответствующий режим химиотерапии.

Для всех больных, от которых была выделена культура возбудителя, должен быть определен спектр ЛЧ возбудителя методом, позволяющим провести исследование в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью. При выявлении ЛУ к препарату МГМ дважды проводить культуральное исследование чувствительности к этому препарату не следует. Однако если МГМ не выявили мутации, приводящие к устойчивости к препаратам, исследование чувствительности культуральным методом следует провести. Исключением являются случаи, когда по данным производителя или опубликованных метаанализов МГМ позволяет выявить более 95% случаев устойчивости к препарату, определенных фенотипическим методом.

Молекулярно-генетические методы выявления лекарственной устойчивости

Генотипические методы определения ЛУ представлены тремя основными технологиями:

- гибридационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип, или ДНК-стрип;
- мультиплексная ПЦР в режиме реального времени;
- картриджная технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже).

К гибридационным технологиям относят отечественные тест-системы «ТБ-Биочип-1» «ТБ-Биочип-2», «ТБ-Тест», позволяющие обнаруживать точечные мутации, приводящие к ЛУ, методом гибридизации на биологическом микрочипе. Набор «ТБ-Биочип-1» предназначен для определения устойчивости возбудителя туберкулеза к рифампицину и изониазиду. Специфичность не менее 95% для рифампицин- и свыше 80% для изониазидустойчивых штаммов возбудителя туберкулеза. Время проведения анализа — менее 1 сут. «ТБ-Биочип-2» позволяет определять устойчивость к фторхинолонам с чувствительностью не менее 85% (ген *gyrA*). Чувствительность — не менее 500 геном-эквивалентов микобактерий (100–300 КОЕ в 1 мл мокроты). Время проведения анализа — менее 1 сут. «ТБ-Тест» позволяет провести идентификацию ДНК возбудителя туберкулеза, установление его генотипа с одновременным определением генетических детерминант ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, инъекционным препаратам второго ряда (канамицину, амикацину и капреомицину) и этамбутолу. Время проведения анализа — не более 2 сут.

Технология с применением ДНК-стрипов позволяет определять ЛУ к рифампицину, изониазиду (набор **GenoType MTBDRplus**), фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/циклическим пептидам (набор **GenoType MTBDRls**) и рекомендована ВОЗ для быстрой диагностики

МЛУ-туберкулеза [26, 27]. Чувствительность и специфичность, по данным метаанализа публикаций группы экспертов ВОЗ, высокие и составляют 98,1 и 98,7% (98 и 99%) для рифампицина и 84,3 и 99,5% (90 и 99%) для изониазида соответственно. Для противотуберкулезных препаратов второго ряда чувствительность при определении устойчивости к фторхинолонам составляет 83,1% (78,7–86,7), а суммарная чувствительность определения ШЛУ — 70,9% (42,9–88,9). Специфичность для этих препаратов составляет 97,7 и 98,8% соответственно [27]. При определении устойчивости к этамбутолу была показана более низкая чувствительность и специфичность — 38,5–69,2 и 81% соответственно [28]. Время оборота теста составляет не более 2 сут.

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени основана на использовании оригинальной методики ПЦР в реальном времени, позволяющей выявлять мутации в генах МБТ, ответственных за устойчивость к конкретным антибиотикам. Данный метод позволяет определить не только наличие мутации, но и долю устойчивого мутантного штамма МБТ в выделенной от больного популяции. Использование зарегистрированных наборов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью (94 и 99% соответственно) выявлять мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, ассоциирующиеся с устойчивостью к рифампицину и изониазиду (см. приложение 1). [Утверждения разработчиков. Комплект реагентов АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ. Набор реагентов для быстрого определения антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулезного комплекса (НПК СИНТОЛ, Россия). Время оборота теста — от 3 ч.]

Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF. Использование этой системы позволяет непосредственно из нативной мокроты в течение 2 ч одновременно проводить выявление ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к рифампицину (чувствительность — 95%, специфичность — 98%) [17].

Культуральные методы

Культуральные, или фенотипические, методы определяют чувствительность или устойчивость выделенной культуры (штамма) МБТ по их росту на стандартной питательной среде в присутствии противотуберкулезного препарата в его критической концентрации. Рост микобактерий оценивается в сравнении с их ростом на среде без препарата. Критерии оценки роста зависят от применяемых методов [23].

Критические концентрации различаются для разных методов и сред, на которых проводятся исследования. Значения критических концентраций по отношению к основным и резервным препаратам определяются и регулярно пересматриваются в многоцентровых исследованиях в супранациональных лабораториях ВОЗ. В последние годы критические концентрации, рекомендуемые ВОЗ и Глобальной лабораторной инициативой, — концентрации, определенные для метода пропорций на плотных средах и в жидкой среде Миддлбрук 7H9 с использовани-

ем автоматического анализатора с флуоресцентной детекцией Bactec MGIT 960/320 [35].

В рекомендациях ВОЗ указано, что с препаратами 4-й группы [пероральные бактериостатические препараты резервного ряда — этионамид, протионамид, циклосерин и аминосалициловая кислота (ПАСК*)] и с препаратами 5-й группы (противотуберкулезные препараты с неясной эффективностью, не рекомендованные ВОЗ для лечения МЛУ-больных, — клофазимин[®], амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, линезолид) проводить исследования ЛЧ в рутинном режиме не рекомендуется. При этом критические концентрации для циклосерина известны только для среды Левенштейна—Йенсена, для линезолида — только для системы Bactec MGIT 960/320 (приложение 2).

Метод абсолютных концентраций. Метод абсолютных концентраций определяет концентрацию, к которой чувствительна выделенная от пациента культура. С этой целью тестируются не менее двух концентраций противотуберкулезных препаратов. В нашей стране применяется модифицированный метод абсолютных концентраций. В отличие от классического метода, применяемый в России метод использует более высокие критические концентрации к изониазиду и стрептомицину [36]. Культура МБТ считается устойчивой, если на питательной среде с определенным препаратом вырастает двадцать и более колоний микроорганизмов. Время получения результата составляет 3 нед. При плохом росте МБТ на контрольной питательной среде время оценки результата задерживается еще на 1–2 нед. Метод абсолютных концентраций, в применяемой в России модификации, менее чувствителен по сравнению с применяемым в мире методом пропорций (см. ниже) в отношении изониазида и стрептомицина [37]. *Критические концентрации для препаратов резервного ряда для метода абсолютных концентраций в международных мультицентровых исследованиях не определялись!*

Наиболее распространенным в мире вплоть до недавнего времени оставался **метод пропорций**. Это исследование проводится на нескольких плотных средах: среде Левенштейна—Йенсена, агаризованных средах Миддлбрук 7H10 и 7H11. Международные мультицентровые исследования под эгидой ВОЗ определили и регулярно пересматривают критические концентрации для противотуберкулезных препаратов для этого метода [35]. Критерием устойчивости клинического изолята для этого метода является рост на среде с противотуберкулезными препаратами в критической концентрации более 1% колонии образующих единиц по сравнению с контролем — для препаратов первого ряда и более 10% — для препаратов резервного ряда. Время на получение результата, позволяющего сделать заключение по устойчивости клинического изолята к противотуберкулезным препаратам, — 28 дней, заключение о чувствительности выдается через 40 дней [23].

Нитратредуктазный метод (метод Грисса). Метод основан на детекции роста МБТ по окислению нитрата ферментом, продуцируемым МБТ (но не *M. bovis*), с последующей цветной реакцией с образовавшимся нитритом [23, 38]. Метод используется в нескольких странах, в нашей стране налажено промышленное производство тест-наборов для этого метода. Критические концентрации для этого метода в многоцентровых международных исследованиях не проводились. Время получения результата — до 12–14 дней.

Метод с использованием автоматического анализатора с флуоресцентной детекцией Bactec MGIT 960/320. Используется жидкая среда Миддлбрук 7H9. Все реагенты и расходные материалы для проведения исследования изготавливаются и поставляются единственным производителем в мире, что и обуславливает их высокую стоимость. Преимущества автоматизированной системы культивирования BACTEC MGIT 960/320 перед культуральными исследованиями на полных питательных средах обеспечиваются высокой эффективностью стандартизованных и сертифицированных по ISO 9001 производств реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований.

Этот метод используется как референтный метод во всех супранациональных лабораториях ВОЗ. Результаты применения этого метода для определения ЛЧ МБТ к препаратам первого и резервного ряда опубликованы во многих исследованиях [39–42]. В основе метода — модифицированный для жидких сред метод пропорций. Время получения результата — 10–14 дней. При применении выделения культуры из диагностического материала и последующего определения ЛЧ в системе **Bactec MGIT 960/320** в абсолютном большинстве случаев исследования респираторных диагностических материалов удается провести весь цикл исследований от выделения культуры до получения спектра ЛЧ за 1 мес. Критические концентрации для большинства противотуберкулезных препаратов определены в международных мультицентровых исследованиях.

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

Диагностика и дифференциальная диагностика

- Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» все пациенты [дети, подростки, взрослые, ВИЧ-инфицированные, иные случаи иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем $CD4^+ < 350$ кл/мкл)] должны быть обследованы для *подтверждения/исключения* наличия *микобактерий туберкулезного комплекса* в диагностическом материале двукратно методами:

- ✧ ПЦР в режиме реального времени (*уровень В*);
- ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием (*уровень В*) — методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора и плотную среду Левенштейна–Йенсена (*уровень А*).
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией или иные случаи иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем $CD4^+$ <350 кл/мкл) при проявлении симптомов заболеваний внелегочной локализации должны быть обследованы для исключения диагноза «туберкулез» или «микобактериоз» двукратно методами:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени (*уровень В*);
 - ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием (*уровень В*);
 - ✧ методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды) (*уровень D*).
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией или иные случаи иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем $CD4^+$ <350 кл/мкл) при проявлении симптомов системного воспаления должны быть обследованы для исключения/подтверждения диагноза «туберкулез» путем исследования венозной крови методами:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени;
 - ✧ методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора (*уровень В*).
- Членам рабочей группы удалось найти только единичные публикации об эффективности применения ПЦР в режиме реального времени и посевов при этиологической диагностике системных воспалений [19–22]. Вместе с тем назначение эффективной терапии в соответствии с этиологией и лекарственной чувствительностью возбудителя определяет исход таких состояний. *Основываясь на немногочисленных публикациях, личном опыте членов рабочей групп и чрезвычайной важности этиологического диагноза в таких случаях, рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.*
- Больные с длительными хроническими процессами внелегочной локализации, с выраженными клинико-лабораторными и рентгенологическими показателями и рефракторные к неспецифической антибактериальной и/или другим методам терапии должны быть обследованы для исключения/подтверждения туберкулеза внелегочной локализации с применением методов этиологической диагностики и исследованием клинического материала, максимально приближенного к очагу поражения (*уровень В*).
- Для подтверждения диагноза «туберкулез внелегочной локализации» необходимо *подтвердить/исключить* наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале методами:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени;
 - ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - ✧ методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды) (*уровень D*).

- Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» или «туберкулез внелегочной локализации» могут исследоваться биопсийный или операционный материалы с применением методов:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени;
 - ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - ✧ методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды);
 - ✧ гистологическими и цитологическими методами (*уровень С*).
- Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для *подтверждения/исключения* наличия *микобактерий туберкулезного комплекса* в диагностическом материале, не должно превышать двух рабочих дней (*уровень С*).

ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ

- Принадлежность выделенных из диагностического материала культур к *M. tuberculosis* определяется методами иммунохроматографии или МГМ (*уровень С*).
- При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, включая костные поражения, во всех случаях подтверждения наличия МБТ МГМ, и/или выделения культуры МБТ, или в случае выявления устойчивости выделенной культуры к пиразинамиду у других больных туберкулезом необходимо исключить наличие *M. bovis* или *M. bovis* BCG в диагностическом материале. Для этого необходимо провести идентификацию возбудителя в диагностическом материале (выделенной культуры) МГМ или биохимическими методами (*уровень С*).
- В случае выявления возбудителя, относящегося к микобактериям иным, чем микобактерии туберкулезного комплекса, необходимо провести определение видовой (групповой) принадлежности нетуберкулезных микобактерий — в течение не более трех рабочих дней с момента поступления в лабораторию диагностического материала или выделения культуры микобактерий (*уровень С*).

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- Для всех пациентов, у которых было подтверждено наличие *микобактерий туберкулезного комплекса* в диагностическом материале ПЦР в режиме реального времени, при наличии достаточного количества ДНК в пробе, должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения наличия МЛУ возбудителя.
- Для всех пациентов, у которых были обнаружены мутации, ассоциированные с МЛУ МБТ, должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения наличия устойчивости к фторхинолонам как предшественника ШЛУ возбудителя.
- Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для исключения/подтверждения наличия МЛУ возбудителя в диагностическом материале, не должно превышать двух рабочих дней.

- Для всех пациентов, у которых были выделены клинические штаммы *M. tuberculosis*, должны быть проведены исследования спектра ЛУ микробиологическими методами — на жидких средах с применением автоматического анализатора Bactec MGIT 960/320, или методом пропорций (для препаратов, для которых критические концентрации установлены только для этого метода [20]), или нитратредуктазным методом. Время получения спектра ЛЧ возбудителя не должно превышать 6 нед с начала обследования.
- В случае выявления устойчивости к изониазиду и рифампицину дважды МГМ исследования ЛЧ к этим препаратам не должны дублироваться методом посева.
- При выявлении устойчивости дважды любыми методами к любому препарату, при дальнейших исследованиях ЛЧ образцов от этого пациента, *чувствительность к этим препаратам исследоваться не должна.*

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

- Этиологические исследования для контроля эффективности химиотерапии должны применяться только для принятия клинических и организационных решений по ведению больного. Обследование больных на этапе лечения проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по химиотерапии туберкулеза (*уровень С*).
- Рекомендация основана на анализе данных анкетирования лабораторий в рамках выполнения темы Государственного задания, опыте членов рабочей группы, а также анализе стоимости современных этиологических исследований. Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.
- Для контроля эффективности химиотерапии должен проводиться комплекс контрольных исследований, включающий:
 - ✧ микроскопическое исследование для выявления кислотоустойчивых бактерий (два образца);
 - ✧ посев на жидкие среды (из одного образца) — в сроки, указанные в клинических рекомендациях по лечению туберкулеза (*уровень С*).
- Рекомендация основывается на рекомендациях ВОЗ, с учетом клинических рекомендаций Национальной ассоциации фтизиатров и Российского общества фтизиатров по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [43–45]. Применение ПЦР в режиме реального времени для контроля химиотерапии не рекомендовано, поскольку метод основан на выявлении ДНК МБТ, потенциально связанной с нежизнеспособной бактерией [17]. Основываясь на рекомендациях ВОЗ, рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.
- При выявлении МБТ на этапах химиотерапии должно быть проведено исследование ЛЧ выявленного возбудителя МГМ или методом посева на жидкие среды только к тем препаратам, к которым при предыдущем исследовании была сохранена чувствительность МБТ (*уровень С*).
- Рекомендация основывается на клинических рекомендациях по лечению.
- При выявлении устойчивости МБТ к препаратам, к которым в предыдущих тестах была выявлена чувствительность, проводится исследова-

ние новой порции диагностического материала МГМ и методом посева на жидкие среды с последующим подтверждением принадлежности выделенного возбудителя к МБТ и исследование ЛЧ (*уровень С*).

- Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.
- Если при проведении исследований на этапах лечения выявляется изменение спектра ЛЧ возбудителя по сравнению с результатами первого (предыдущего) обследования больного (появление устойчивости одновременно к двум и более препаратам), должно быть проведено эпидемиологическое исследование, в т.ч., по возможности, сравнение генотипов штаммов, выделенных до начала лечения и приобретенных в процессе лечения (*уровень С*).
- Рекомендация направлена на выявление случаев нозокомиального туберкулеза. Публикаций, доказывающих эффективность такого подхода для выявления нозокомиального заражения, обнаружить не удалось. Однако публикации исследований [46], подтверждающих существование таких случаев, заставляет членов рабочей группы определить эту рекомендацию как сильную.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ

При диспансерном наблюдении излечившихся больных этиологические обследования проводятся при появлении у них клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих предположить рецидив заболевания. При диагностике рецидивов заболевания должны применяться алгоритмы обследования для пациентов с подозрением на туберкулез (*уровень С*).

Рекомендация основана на анализе данных анкетирования лабораторий в рамках выполнения темы государственного задания, данных отраслевой статистики по эффективности применения методов этиологической диагностики в Российской Федерации, а также анализе стоимости современных этиологических исследований. Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. Policy Statement World Health Organization, 2011. Pre-publication copy March 2010. URL: http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_framework_mar2011.pdf.
2. WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2011 Update WHO/HTM/TB/2011.6. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf.
3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи : методические рекомендации. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с.
4. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Общие положения ГОСТ Р 56034-2014. Дата введения 01.06.2015. М. : Стандартинформ, 2014. 45 с.

5. Основы доказательной медицины : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. Р.Г. Оганова. М. : Силиция-Полиграф, 2010. 136 с.

6. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva :World Health Organization, 2012. 63 p.

7. Barksdale L., Kim K.S. 1. Mycobacterium // Bacteriol. Rev. 1977 Mar. Vol. 41, N 1. P. 217–372. URL: <http://www.pubmedcentral.gov/pagerender.fcgi?artid=414000&pageindex=15>.

8. Севастьянова Э.В., Голышевская В.И., Шульгина М.В., Евгущенко Г.В. и др. Микробиологические методы диагностики туберкулеза : теоретическое учебное пособие для проведения курсов обучения «Выявление туберкулеза методом микроскопии». Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Российская академия медицинских наук, Офис Специального представителя генерального директора ВОЗ в Российской Федерации. М., 2007.

9. Голышевская В.И., Егорова О.В., Севастьянова Э.В., Шульгина М.В. Люминесцентная микроскопия : учебное пособие для проведения курсов обучения. М., 2007.

10. Ариэль Б.М., Ковальский Г.Б., Блюм Н.М., Беллендир Э.Н. Туберкулез (рабочие стандарты патологоанатомического исследования) // Библиотека патологоанатома. 2009. Вып. 101. 80 с.

11. Carson F.L. Histotechnology, a Self-Instructional Text. Chicago, IL : ASCP Press, 1997.

12. Методологические принципы организации цитологических и гистологических исследований : Пособие. СПб : Изд-во СПбГМУ, 2001. 73 с.

13. Двораковская И.В., Акопов А.Л., Ариэль Б.М., Платонова И.С. и др. Биопсия в пульмонологии // Библиотека патологоанатома. СПб., 2011. 71 с.

14. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов : справочник. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицинское информационное агентство, 2011. 576 с.

15. Патологическая анатомия : национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.

16. Zander D.S., Farver C.F. Pulmonary Pathology. N.Y. :Churchill Livingstone, 2008. 837 p.

17. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children. Policy Update WHO/HTM/TB/2013.16.

18. Методические указания (МУ1.3.2569-09) «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности».

19. Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю., Гашенко Н.Н. и др. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2014. Т. 16, № 4. С. 248–253.

20. Grinsztejn B., Fandinho F.C., Veloso V.G., Joao E.C. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157, N 20. P. 2359–2363.

21. Richter C., Kox L.F., Van-Leeuwen J.V. et al. Clinical significance of mycobacteremia in pulmonary tuberculosis. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996. Vol. 15, N 10. P. 813–817.

22. Waddell R.D., Lishimpi K., von Reyn C.F., Chintu C. et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*, Bacille Calmette-Guérin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia // *AIDS*. 2001. Vol. 15, N 1. P. 55–60.

23. Культуральные методы диагностики туберкулеза : учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. В.В. Ерохина. М., 2007.

24. Hanna B.A., Ebrahimzadeh A., Elliott L.B. et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37. P. 748–752.

25. Балабанова Я.М., Дробниевский Ф. и др. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-биологических методов // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2011. № 2. С. 36–42.

26. Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at Risk of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Policy Statement. WHO, 2008.

27. Theron G., Peter J., Richardson M., Barnard M. et al. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Diagnostic Tests Accuracy Review — Editorial Group: Cochrane Infectious Diseases Group. Published Online: 29 Oct 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010705.pub2/full>.

28. Hilleman D., Rusch-Gerdes S., Richter E. et al. Feasibility of genotype MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2009. Vol. 47. P. 1767–1772.

29. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary of the Report of the Expert Group Meeting on the Use of Liquid Culture Media. Geneva : WHO, 2007. URL: www.who.int/entity/tb/dots/laboratory.

30. Соловьева Н.С., Маничева О.А., Стеклова Л.Н., Олейник В.В. и др. Эффективность системы BACTEC MGIT 960 для исследования операционного материала больных туберкулезным спондилитом // *Клин. лаб. диагностика*. 2013. № 12. С. 45–47.

31. Cruciani M., Scarparo C., Malena M. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria // *J. Clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42. P. 2321–2325.

32. Hilleman D., Richter E. Use of the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 96 — Automated System for Recovery of Mycobacteria from 9558 extrapulmonary specimens, including urine samples // *J. Clin. Microbiol.* 2006. Vol. 44. P. 4014–4017.

33. Wang D. Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review // *Spinal Cord*. 2005. Vol. 43. P. 531–542.
34. Guidelines for Intensified Tuberculosis Case Finding and Isoniazid Preventive Therapy for People Living with HIV in Resource Constrained Settings. World Health Organization, 2011. URL: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/.
35. Updated Critical Concentrations for First-Line and Second-Line DST (as of May 2012) WHO-Stop TB Programme, Policy Guidance on Drug-Susceptibility Testing (DST) of Second-Line Antituberculosis Drugs WHO/HTM/TB/2008.392.
36. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 11 «Инструкция по унифицированным микробиологическим исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза».
37. Shulgina M.V., Malakhov V.N., Hoffner S.E., Haile M. et al. Proficiency assessment of M. tuberculosis drug susceptibility testing in the Russian Federation, 2005–2007 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009. Vol. 13, N 10. P. 1294–1300.
38. Rosales S., Pineda-Garcia L., Andino N., Almendarez N. et al. Evaluation of the nitrate reductase assay for rapid detection of extensively drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009. Vol. 13, N 12. P. 1542–1549.
39. Ruesch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M., Chadwick M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // *J. Clin. Microbiol.* 2006 Mar. Vol. 44, N 3. P. 688–692.
40. Pfyffer G.E., Palicova F., Ruesch-Gerdes S. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40. P. 1670–1674.
41. Ruesch-Gerdes S., Domehl C., Nardi G., Gismondo M.R. et al. Multicenter evaluation of the *Mycobacteria* Growth Indicator Tube for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37. P. 45–48.
42. Scarparo C., Ricordi P., Ruggiero G., Piccoli P. Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460 method // *J. Clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42. P. 1109–1114.
43. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. Национальная ассоциация фтизиатров. 2013. 68 с. URL: http://nasph.ru/index/tb_u_vzroslykh/0-68.
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 55 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol.pdf.
45. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2014. 72 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protoko2.pdf.

46. Мясникова Е.Б., Сагиева Н.Р., Журавлев В.Ю., Яблонский П.К. Нозокомиальная туберкулезная инфекция — обоснование концепции эпидемиологической диагностики // Мед. альянс. 2014. № 31. С. 6—18.

47. Salman H. Siddiqi. Guidelines for Second-line Drug Susceptibility Testing in MGIT Based on Published Studies. Critical Concentrations and Procedures — Рекомендации по тестированию чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием MGIT, основанные на опубликованных результатах исследований. Критические концентрации и процедуры. М., 2014. 28 с.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА БЕЗ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ

- A16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологическими или гистологическими методами
- Z03.0. Туберкулез сомнительной активности и дифференциально-диагностические случаи

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить основные положения в диагностике и лечении туберкулеза при отсутствии выделения МБТ.

Область применения — медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению, специализированную и высокотехнологичную помощь больным туберкулезом.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой развития активного туберкулеза является:

- выявление и превентивное лечение ЛТИ;
- обследование на туберкулез лиц из групп риска 2 раза в год;
- проведение профилактического лечения у лиц с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4⁺ менее 350 кл/мкл;
- комплексное обследование лиц, имеющих клинические и рентгенологические проявления заболеваний (острых и/или хронических), сходных с туберкулезом;
- обследование на туберкулез лиц, имеющих рецидивирующие заболевания костно-суставной системы, глаз, мочеполовой системы и т.д. без выявления возбудителя и этиологии;
- повышение уровня жизни населения.

СКРИНИНГ

Скрининг туберкулеза осуществляется при проведении массовых флюорографических обследований, лучевого обследования лиц, обратившихся в медицинские организации, микроскопического исследования мокроты у пациентов с клинико-респираторной симптоматикой, обследования на туберкулез в группах риска и лиц с положительными специфическими высокоинформативными иммунологическими тестами.

ДИАГНОСТИКА

Обследованию на туберкулез подлежат:

- лица, имеющие клинические и рентгенологические проявления заболеваний (острых и/или хронических), сходных с туберкулезом;
- лица, имеющие рецидивирующий характер заболевания костно-суставной системы, глаз, мочеполовой системы и т.д. без выявления возбудителя и этиологии;
- лица с сомнительным и/или положительным результатом иммунологических тестов (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг), IGRA-тестов (*interferon gamma release assay*) (квантифероновый тест, иммуноферментный СПОТ-метод (ELISPOT)).

Диагноз «туберкулез» может быть установлен на основании сопоставимых с туберкулезным воспалением клинических, иммунологических, анамнестических и лучевых данных, включая инструментальную и хирургическую диагностику по показаниям, настоятельно рекомендуется бактериологическое подтверждение [42] (*уровень В*).

Диагностические мероприятия при установлении диагноза «туберкулез» требуют применения и оценки результатов всех возможных методов: клинических, лучевых, методов этиологической диагностики, иммунологических, инструментальных и хирургических.

Клинические методы

Клинические методы применяют для оценки общего состояния пациента, выраженности интоксикационного, респираторного синдрома, выявления признаков различных локализаций специфического процесса, сопутствующих заболеваний, патологических и физиологических состояний. Включает в себя сбор анамнеза, жалоб, результаты физикального обследования.

Методы лучевой диагностики

Лучевая диагностика проводится для определения локализаций специфического процесса, его протяженности, наличия деструктивных изменений; применяется рентгенография (плёночная или цифровая), линейная томография, по показаниям — КТ, МРТ, радионуклидные методы, УЗИ-диагностика брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов при наличии соответствующих жалоб и у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Выявление каких-либо изменений по данным лучевого комплекса обследования внелегочной локализации требует консультации специалиста по внелегочному туберкулезу [34, 35] (*уровень D*).

Рентгенологическое обследование проводится перед назначением лечения, при переходе на фазу продолжения и перед окончанием курса терапии — рекомендовано проведение КТ-исследования вовлеченных в специфический процесс органов [34, 35] (*уровень С*).

Методы этиологической диагностики

Лабораторная диагностика

В лабораториях медицинских организаций, оказывающих специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с туберкулезом, проводится поиск возбудителя заболевания (бактериовыделения) и определение спектра ЛУ:

- прямая микроскопия с окраской по Цилю–Нильсену, люминесцентная микроскопия (в лабораториях при количестве исследований 30 и более в день);
- культивирование и идентификация *M. tuberculosis* с использованием как минимум двух питательных сред (плотных — Левенштейна–Йенсена, Финна-2; жидких — Миддлбука);
- МГМ (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

Для выявления возбудителя исследуют как минимум два образца мокроты или иного диагностического материала, собранного до начала химиотерапии.

Диагностический материал (мокрота, промывные воды бронхов, аспирационный материал, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.) исследуется цитологически, гистологически и микробиологически (микроскопия, посев, МГМ, проведение ТЛЧ МГМ минимум из двух образцов) при выявлении микобактерий [12, 16, 27, 36].

Диагноз «туберкулез» может быть *установлен* при наличии клинической, иммунологической и рентгенологической симптоматики без подтверждения диагноза бактериологическим и/или гистологическим методом (*уровень D*).

При условии установления туберкулеза необходима дальнейшая верификация диагноза всеми доступными методами (*уровень C*).

Патоморфологическая диагностика

Гистологический метод

Для гистологического исследования кусочки органов фиксируются в 10% нейтральном формалине, проводятся через спирты восходящей концентрации и заливаются в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашиваются гематоксилином и эозином, по Цилю–Нильсену и другими методами для выявления характерных для туберкулеза тканевых реакций и кислотоустойчивых палочек. Следует отметить, что поскольку кислотоустойчивостью обладают кроме микобактерий и другие микроорганизмы, то диагностическое значение имеет выявление только тонких палочек. При этом следует помнить, что как туберкулезные, так и разнообразные нетуберкулезные микобактерии имеют сходные морфологические признаки [2, 19, 32].

Операционный материал проходит стандартные этапы обработки: фиксацию в 10% забуференном формалине с экспозицией 1–3 сут

в зависимости от объема удаленного объекта. Затем проводится вырезка с детальным макроскопическим исследованием всех присланных на исследование объектов с последующим стандартным приготовлением микроскопических препаратов, окрашиваемых гематоксилином и эозином, по Цилю—Нильсену, а при необходимости и другими красителями.

Задача микроскопического исследования — максимально достоверно документировать этиологию процесса, его давность и активность.

Иммуногистохимический метод

Иммуногистохимическое исследование применяют для визуализации антигенов *M. tuberculosis* с помощью меченых антител (resp. сывороток). Эти антитела могут иметь различную специфичность и позволяют выявлять как *M. tuberculosis*, так и микобактерии туберкулезного комплекса.

Иммуногистохимические реакции проводят по стандартной методике, основываясь на рекомендациях фирмы-производителя первичных антител. В настоящее время иммуногистохимический метод нельзя рассматривать как единственный, на котором может строиться диагностика туберкулеза.

В настоящее время в мире для верификации нахождения микобактерий в тканях широко используют люминесцентную микроскопию с обработкой парафиновых срезов аурамино. При просмотре в люминесцентном микроскопе выявляют тонкие светящиеся палочки. Чувствительность этого метода превышает таковую при окраске по методу Циля—Нильсена.

В мировой практике, а также в отдельных учреждениях здравоохранения России основным референтным методом для выявления микобактерий в тканях, в т.ч. фиксированных в формалине и залитых в парафин, является ПЦР.

Иммунологические методы

Иммунологические методы — диагностические методы исследования, основанные на специфическом взаимодействии антигенов и антител.

Иммунологическая диагностика проводится с целью определения активности туберкулезной инфекции. Применяемые тесты имеют высокую чувствительность (IGRA-тесты — 95–98%, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) 87%) [1, 6, 7, 13, 21, 24, 30, 43, 49]. Методика проведения тестов и возможность получения наиболее достоверных результатов определяют дифференцированный подход к их применению.

Наличие отягощенного аллергологического анамнеза, выраженной иммуносупрессии менее 350 кл/мкл при ВИЧ-инфекции, индивидуальная непереносимость компонентов тестов *in vivo* [пробы Манту с 2 ТЕ

очищенного белкового деривата Линниковой (*Purified Protein Derivate*; ППД-Л), пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении] требуют применения IGRA-тестов (квантифероновый тест, ELISPOT) [28, 44, 46, 50, 52, 53] (*уровень В*).

Результат иммунологического теста определяет дальнейшую тактику ведения пациента:

- **отрицательный** результат того или иного иммунологического теста при отсутствии выявления бактериовыделения у пациентов с соответствующей клинико-рентгенологической симптоматикой (у лиц, живущих с ВИЧ-инфекции, при уровне CD⁴⁺ менее 350 кл/мкл, и состояниями, сопровождающимися иммуносупрессией только по данным IGRA-тестов) свидетельствует о нетуберкулезной этиологии изменений, что требует дообследования и наблюдения у специалиста по профилю (пульмонолога, онколога, терапевта и т.д.);
- **положительный** результат того или иного иммунологического теста при отсутствии выявления бактериовыделения у пациентов с соответствующей клинико-рентгенологической симптоматикой требует проведения дифференциальной диагностики и проведения углубленного обследования с применением лучевых, инвазивных, хирургических методов с забором диагностического материала и гистологической/лабораторной верификацией диагноза.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®)

Диаскинтест® — аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) [13, 21, 33, 36].

Тесты освобождения гамма-интерферона

Enzim linked immune SPOT (ELISPOT)

ELISPOT для диагностики туберкулеза *in vitro*. Зарегистрирован в РФ с 2012 г. (рег. УД. № ФСЗ 2012/648). Данный тест является высокоинформативным в диагностике туберкулезной инфекции и рекомендован для диагностики ЛТИ и уточнения диагноза «туберкулез» [28, 44]. Является методом выбора при наличии ВИЧ-инфекции [46].

Квантифероновый тест

Тест для диагностики туберкулеза *in vitro*, квантифероновый тест. Зарегистрирован в РФ с 2010 г. (рег. КРД № 5393 от 02.02.2010 приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 № 1682-Пр/10). Данный тест является высокоинформативным в диагностике туберкулезной инфекции и рекомендован для диагностики ЛТИ и уточнения диагноза «туберкулез» [4, 28, 44, 47].

Инструментальные и хирургические методы

Инструментальные и хирургические методы применяются для получения материала и подтверждения диагноза «туберкулез» микробиологи-

ческими и морфологическими методами, а также для выявления осложнений специфического процесса, уточнения структурных нарушений в органах, выявления и диагностики сопутствующей патологии. Инструментальные методы: трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная пункционная биопсия, трансбронхиальная игольная аспирация лимфоузлов средостения под контролем ультразвука (ультразвуковая бронхоскопия с биопсией лимфоузлов средостения), конфокальная эндомикроскопия, различные виды пункций (плевральная, люмбальная пункция, заднего свода влагалища и т.д.), лапароскопия, гистероскопия, аспирационная биопсия. Хирургические методы: медиастиноскопия, видеоторакоскопия с биопсией лимфатического узла и легкого, открытая биопсия легкого, раздельное диагностическое выскабливание полости матки, иные лечебно-диагностические операции, биопсия тканей пораженного органа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПРИРОДЫ

Дифференциальная диагностика — это распознавание заболевания, имеющегося у больного, несмотря на сходство его клинических проявлений с симптомами других заболеваний.

Данный этап необходим для окончательной верификации диагноза (рис. 1) и решения вопроса о тактике ведения пациента в условиях противотуберкулезного учреждения или стационара общего профиля.

Основанием для проведения дифференциальной диагностики являются:

- отрицательный результат того или иного иммунологического теста при отсутствии выявления бактериовыделения у пациентов с соответствующей клинико-рентгенологической симптоматикой;
- атипичные проявления заболевания;
- результаты обследования, характерные для нескольких альтернативных заболеваний;
- сочетание нескольких заболеваний бронхолегочной системы туберкулезной и нетуберкулезной природы;
- первоначально допущенная неправильная трактовка результатов обследования;
- отсутствие адекватного ответа на лечение.

Формирование диагноза:

- диагноз «**туберкулез**» может быть установлен при клинико-рентгенологической симптоматике, сопровождающейся положительным результатом иммунологического теста и морфологической картиной, характеризующейся наличием гранул с эпителиодными и гигантскими клетками типа Пирогова—Лангханса с казеозным некрозом [35, 42];
- наличие **ЛТИ** может быть установлено при положительном результате иммунологического теста и отсутствии клинических, рентгенологических, бактериологических и морфологических данных о туберкулезной



Рис. 1. Алгоритм диагностики туберкулезной инфекции

этиологии изменений, которое не исключает наличия заболевания не-туберкулезной природы [28, 33];

- диагноз «**гранулематозное заболевание**» может быть установлен при клинко-рентгенологической симптоматике и характерной морфологической картине, характеризующейся наличием гранул без казеозного некроза [19];
- наличие **неспецифического заболевания** может быть констатировано при наличии клинко-рентгенологических изменений, сопровождающихся отрицательным результатом иммунологического теста на фоне отсутствия данных о бактериовыделении (исключение могут составить лица с ВИЧ-инфекцией и иммуносупрессивными состояниями).

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Лечение туберкулеза без бактериовыделения обязательно проводится с соблюдением всех принципов назначения химиотерапии.

Основные принципы лечения туберкулеза без бактериовыделения

Интенсивная фаза химиотерапии

В фазе интенсивной терапии назначают четыре основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.

Рифабутин назначают вместо рифампицина при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Продолжительность интенсивной фазы терапии составляет:

- 2 мес (не менее 60 суточных доз) — для больных впервые выявленным туберкулезом;
- 3 мес (не менее 90 суточных доз) — для пациентов, прервавших терапию, с рецидивом и в случае повторного лечения туберкулеза.

При положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз химиотерапии переходят на фазу продолжения.

Фаза продолжения химиотерапии

В фазе продолжения терапии назначают два или три основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина.

В фазе продолжения терапии назначают:

- два препарата первого ряда: изониазид, рифампицин на 4 мес (не менее 120 суточных доз) — для больных с впервые выявленным туберкулезом;
- три препарата первого ряда: изониазид, рифампицин/пиразинамид, этамбутол на 4–5 мес (не менее 120–150 суточных доз) — для пациентов, прервавших терапию, с рецидивом и в случае повторного лечения туберкулеза.

Фаза продолжения лечения при туберкулезе органов дыхания и вне-легочном туберкулезе должна проводиться не менее 4 мес (120 доз), а при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе — не менее 12 мес (360 доз).

При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также при появлении бактериовыделения через 3 мес контролируемого лечения необходимо повторить ТЛЧ МГМ и по его результатам принять решение о режиме терапии.

Общая длительность лечения

Длительность лечения туберкулеза с сохраненной ЛЧ к противотуберкулезным препаратам составляет от 6 до 8 мес. Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 мес по решению ВК.

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

Особенности формирования схемы химиотерапии при лечении туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий

Применение противотуберкулезных препаратов первого ряда (основные)

Основные препараты: изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол.

Суточные дозы изониазида, рифампицина, рифабутина, пиразинамида, этамбутола назначают в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови (приложение 3). При противопоказаниях к назначению этамбутола последний заменяется на пиразинамид.

При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе препарат исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее чем на 3 мес (90 суточных доз).

Схему химиотерапии назначают:

- впервые выявленным пациентам, кроме заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ к туберкулезу;
- пациентам 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.

В фазе интенсивной терапии назначают три-четыре препарата первого ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол [35, 37, 38, 39, 40, 41] (уровень В).

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначают с учетом возраста и веса пациента (приложение 5);
- в детском и подростковом возрасте препараты назначают по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка / законного представителя [34].

Риск туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ к туберкулезу у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- пациенты, ранее получавшие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;

- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения;
- пациенты с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, если 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 обеспечена приверженность пациента к лечению;
- пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса при проведении контролируемого лечения.

Адьювантная терапия

Адьювантная терапия является одним из компонентов комплексного лечения больных туберкулезом, направлена на повышение эффективности этиотропной терапии за счет применения средств (методов), предотвращающих развитие побочных реакций.

Введение в схему терапии антибиотических адьювантов — соединений, потенцирующих действие противотуберкулезных препаратов, — предупреждает развитие ЛУ. Антибиотическими препаратами являются препараты, относящиеся к регуляторам внутренних защитных сил организма (*innate defense regulators*). Единственным зарегистрированным на территории РФ представителем этого класса препаратов является глутамил-цистеинил-глицин династрия [15].

Основными фармакологическими эффектами глутамил-цистеинил-глицина династрия являются потенцирование эффекта антимикробной терапии, в т.ч. повышение доступности мишени (микроорганизма — возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов [5, 15]. Препарат рекомендован для включения в схему химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Патогенетическая терапия является обязательным компонентом комплексного лечения туберкулеза (*уровень D*).

Лечение туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий в особых ситуациях

Особенности лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью у пациентов с вирусом иммунодефицита человека

Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 мес.

При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифампицином и рифабутином (приложение 4).

Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 мес или по режиму лечения с ЛУ без применения антиретровирусной терапии (АРВТ) наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным МГМ.

При прогрессировании туберкулеза в течение 1 мес при лечении ЛЧ-туберкулеза по решению ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ больной может быть переведен на режим терапии туберкулеза с МЛУ до получения результатов ТЛЧ.

Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в первые 3 мес АРВТ может быть связана с синдромом восстановления иммунной системы. Для дифференциальной диагностики синдрома восстановления иммунной системы и МЛУ к туберкулезу необходимо применение ускоренных МГМ выявления ЛУ МБТ и назначение режима терапии туберкулеза с МЛУ МБТ.

Противовирусная терапия назначается и контролируется врачом-инфекционистом в соответствии с рекомендациями Российского национального научного общества инфекционистов и ВОЗ.

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

По решению ВК по жизненным показаниям режим терапии может быть усилен.

Особенности лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью у пациентов с сахарным диабетом

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, поэтому необходим тщательный подбор инсулинотерапии.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно). При наличии противопоказаний к назначению этамбутола он отменяется, а длительность лечения увеличивается до трех и более месяцев.

Особенности лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью на фоне беременности

Беременность не является противопоказанием для лечения активно-го туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности.

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, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом

Беременные с установленным диагнозом «туберкулез» 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 обсервационное отделение родильного дома общего профиля.

Госпитализация женщин с остаточными изменениями, из очага туберкулезной инфекции, из группы риска в палату патологии беременности осуществляется за 2 нед до родов.

Ведение послеродового периода у женщин, больных туберкулезом

Необходимо возобновить или продолжить химиотерапию по режиму интенсивной фазы в максимально ранние сроки после родоразрешения.

В послеродовом периоде ребенок должен быть изолирован от матери до момента исключения эпидемической опасности матери.

При наличии активного туберкулезного процесса, особенно с бактериовыделением, после первичной обработки (через 10–15 мин после рождения) необходима изоляция новорожденного сроком на 6–8 нед в случае проведения БЦЖ-вакцинации (бацилла Кальметта–Герена).

Все новорожденные от матерей, больных туберкулезом, должны быть вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М, в зависимости от состояния новорожденного. Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3–7-е 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 мес и старше предварительно проводят пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и вакцинируют только туберкулин-отрицательных.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с почечной недостаточностью

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (см. приложение 5).

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

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с печеночной недостаточностью

Для предотвращения гепатотоксической реакции возможно назначение препаратов: ремаксол, гептрал, эссенциале форте, глутоксим. При появлении печеночной недостаточности необходимо назначение данных препаратов на фоне дезинтоксикационной терапии. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза «язвенная болезнь» больного необходимо пролечить одновременно от язвенной болезни и туберкулеза.

Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

Особенности ведения туберкулеза на фоне судорожных состояний

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста. Изониазид назначается с осторожностью, в детском возрасте — под контролем невропатолога. В остальных случаях во время химиотерапии назначают противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями

Перед началом лечения туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра.

Особенности ведения пациентов с никотиновой зависимостью

Никотиновая зависимость усугубляет течение и риск развития туберкулеза [54]. Более выражены симптомы интоксикации.

Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначение вариниклина, табекса или никотинозаместительной терапии проводится по показаниям.

Когнитивно-поведенческая терапия проводится посредством телефонных консультаций специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога [54] (*уровень С*).

Особенности ведения туберкулеза у пациентов пожилого возраста (60 лет и старше)

Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг. Необходимы снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии (*уровень D*).

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза без бактериовыделения нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения;
- игнорировать назначение адъювантной терапии;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости; это должно быть последним, а не первым этапом отмены НПР;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии [61, 64, 68, 82].

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза без бактериовыделения представляются в Российской Федерации впервые.

Рекомендации описывают:

- применение клинических, рентгенологических, иммунологических, лабораторных методов в диагностике туберкулеза при отсутствии бактериовыделения;
- комплексный подход в лечении туберкулеза с применением комбинации противотуберкулезных препаратов, адъювантной и патогенетической терапии, сроки проведения хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях / В.А. Аксенова [и др.] // Доктор.ру. 2012. № 8(76). С. 27–29.
2. Биопсия в пульмонологии / Двораковская И.В. [и др.]. // Библиотека патологоанатома. СПб., 2011. 71 с.
3. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режимов химиотерапии // Пробл. туб. и болезней легких. 2007. № 3. С. 46–64.
4. Васильева Е.В. и др. Комбинированное определение спонтанной и антигениндуцированной продукции цитокинов для дифференциальной диагностики активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2013. № 4. С. 77–85.
5. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / Маничева О.А. [и др.] // Туб. и болезни легких. 2014. № 9. С. 89–96.
6. Возможности и ограничения теста QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулеза легких / Е.В. Васильева, М.Н. Паукер, И.Ю. Грицай, Е.В. Прибыток и др. // Туб. и болезни легких. 2013. № 2. С. 13–17.
7. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей / Л.В. Слогодская, В.И. Литвинов, Я.А. Кочетков, О.Ю. Синчихина // Вопр. диагностики в педиатрии. 2011. № 2. С. 20–25.
8. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (WHO/HTM/2013/11). С. 45–57.
9. Диетическая терапия больных туберкулезом : методические рекомендации МЗ РФ от 21.06.2006, № 2029-ВС. М., 25 с.
10. Исмаилов Ш.Ш., Еримбетов К.Д., Зетов А.Ш. Хирургическое лечение туберкулеза легких : методические рекомендации. Алматы, 2009. 18 с.
11. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с деструктивным туберкулезом легких / Ловачева О.В. [и др.] // Пробл. туб. и болезней легких. 2008. № 10. С. 58–61.

12. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / Журавлев В.Ю. [и др.] // Мед. академ. журн. 2009. Т. 4. С. 68–75.

13. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза / В.И. Киселев [и др.] // Туб. и болезни легких. 2009. № 2. С. 11–16.

14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых : клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.

15. Карпов А.В. Препарат глутоксим® в комплексном лечении туберкулеза легких // Туб. и социально значимые забол. 2014. № 4. С. 37–42.

16. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких/ Журавлев В.Ю. и [и др.] // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 2010. № 3. С. 77–81.

17. Применение искусственного пневмоперитонеума и пневмоторакса в лечении деструктивного туберкулеза легких в современных условиях: Методические рекомендации МЗ РФ // Пробл. туб. 2003. № 2. С. 50–53.

18. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких / Кильдюшева Е.И. [и др.] // Урал. мед. журн. 2013. № 2. С. 69–75.

19. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза / Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П. и др. // Арх. пат. 2014. № 1. С. 27–31.

20. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Общие положения ГОСТ Р 56034-2014. Дата введения 06.01. 2015. М. : Стандартинформ, 2014. 45 с.

21. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевко [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. 2011. Т. 10, № 4. С. 2–7.

22. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Мед. альянс. 2012. № 1. С. 5–38.

23. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 апреля 2006 г. № 316 г. «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330 “О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации”».

24. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении / Е.С. Овсянкина [и др.] // Туб. и болезни легких. 2009. № 1. С. 16–19.

25. Основы доказательной медицины : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. Р.Г. Оганова. М. : Силиция-Полиграф, 2010. — 136 с.

26. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством ме-

дицинской помощи : методические рекомендации. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с.

27. Приказ № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

28. Руководство по управлению латентной туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2014.

29. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Использование Диаскинтеста при обследовании социальных контактов с больными туберкулезом среди подростков // Туб. и болезни легких. 2011. № 5. С. 163.

30. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиннов А.В. Диаскинтест — новый метод выявления туберкулеза // Туб. и болезни легких. 2011. № 6. С. 17–22.

31. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. : аналитический обзор. М., 2013. 280 с.

32. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // Арх. пат. 2014. № 1. С. 3–9.

33. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, И.Ф. Довгалоук, Н.И. Клевно и др. М., 2014. 28 с. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2, свободный. Загл. с экрана.

34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / под рук. В.А. Аксеновой. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.

35. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.

36. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.

37. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis: East African/British Medical Research Council // Lancet. 1974. Vol. 2. P. 1100–1106.

38. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report: Third East African/British Medical Research Councils study // Am. Rev. Respir. Dis. 1978. Vol. 118. P. 39–48.

39. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months: Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council // Am. Rev. Respir. Dis. 1978. Vol. 118. P. 219–227.

40. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis: Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council // Lancet. 1981. Vol. 1. P. 171–174.

41. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the result up to 24 months: Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council // Tubercle. 1982. Vol. 63. P. 89–98. Guidelines for Using the QuantiFERON®-

TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. Recommendations and Reports. 2005. Vol. 54. N RR-15.42. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva :World Health Organization, 2014. 448 p.

43. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis // *Chest*. 2012. Vol. 142, N 1. P. 63–75.

44. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies / H. Getahun [et al.] // *PLoS Med*. 2011 Jan 18. Vol. 8, N 1. Article ID e1000391.

45. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis / R. Diel [et al.] // *Chest*. 2010. Vol. 137, N 4. P. 952–968.

46. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis / M. Santin [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 3. Article ID e32482.

47. Mazurek G.H. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection // *MMWR Recomm. Rep*. 2010. Vol. 59, N RR-5. P. 1–25.

48. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update / R. Diel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. Vol. 183, N 1. P. 88–95.

49. Pai, M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // M. Pai, L.W. Riley, J.M. Colford // *Lancet Infect. Dis*. 2004. Vol. 4, N 12. P. 761–776.

50. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / X. Molebogeng [et al.] // *Lancet Infect. Dis*. 2012. Vol. 12, N 1. P. 45–55.

51. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / P. Yablonski [et al.] // *European Respiratory Society Monograph*. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.

52. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update / M. Pai [et al.] // *Ann. Intern. Med*. 2008 Aug 5. Vol. 149, N 3. P. 177–184.

53. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update / S. Sollai [et al.] // *BMC Infect. Dis*. 2014. Vol. 14, suppl. 1. P. S 6.

54. The analysis of smoking tobacco of patients with tuberculosis — data from ten years observation in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz / Przybylski G. [et al.] // *Przegl. Lek*. 2012. Vol. 69, N 10. P. 953–957.

55. Tuberculosis in Russia its history and its status today / P. Yablonskii [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 191, N 4. P. 372–376.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

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

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить тактику лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой развития активного туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий является:

- выявление и превентивное лечение ЛТИ;
- обследование на туберкулез лиц из групп риска;
- комплексное обследование лиц, имеющих клинические и рентгенологические проявления заболеваний (острых и/или хронических), сходных с туберкулезом;
- обследование на туберкулез лиц, имеющих рецидивирующие заболевания костно-суставной системы, глаз, мочеполовой системы и т.д. без выявления возбудителя и этиологии;
- повышение уровня жизни населения.

СКРИНИНГ

Скрининг туберкулеза осуществляется при проведении массовых флюорографических обследований, лучевого обследования лиц, обратившихся в медицинские организации, микроскопического исследования мокроты у пациентов с клинико-респираторной симптоматикой, обследования на туберкулез групп риска и лиц с положительными специфическими высокоинформативными иммунологическими тестами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификации туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам отсутствует.

ДИАГНОСТИКА

Применяется стандартный комплекс диагностических мероприятий.

Диагноз «туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий» может быть установлен на основании данных бактериологического исследования при условии сохранения чувствительности возбудителя ко всем противотуберкулезным препаратам [3, 5].

В случае контакта пациента с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, приотягощенном социальном анамнезе настоятельно рекомендуется не ограничиваться получением отрицательных результатов стандартного микробиологического исследования и применять инструментальные методы получения материала для исследования на МБТ.

Перед началом и в течение всего курса комплексного лечения необходимо проводить тщательное мониторингирование специфического процесса, переносимости терапии и фоновых заболеваний, что требует использования всех указанных выше методов диагностики.

Соблюдаются принятые во фтизиатрии принципы диагностики туберкулеза (см. *клинические рекомендации по диагностике туберкулеза без бактериовыделения*). Ключевым методом в постановке диагноза «туберкулез» с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам является бактериологический [7, 8]. Особенностей клинической симптоматики, рентгенологических изменений не отмечается.

Лабораторная диагностика

Проводится определение ЛЧ МБТ на жидкой и плотных питательных средах [3, 7].

Для определения мутаций МБТ, ассоциируемых с лекарственной устойчивостью к изониазиду (гены *katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампицину (ген *rpoB*), фторхинолонам (гены *gyrA* и *gyrB*), аминогликозидам (гены *rrs* и *eis*), этамбутолу (ген *emb*), используются также МГМ (см. приложение 1) [7, 8, 12] (*уровень В*).

Диагноз туберкулеза, вызванного микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью, является доказанным при выявлении МБТ

с отсутствием спектра фенотипической устойчивости и/или набора мутаций по данным молекулярно-генетического исследования к противотуберкулезным препаратам [8] (*уровень В*).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Лечение туберкулеза обязательно должно быть комплексным.

Курс химиотерапии назначается:

- впервые выявленным больным туберкулезом с бактериовыделением, при сохраненной ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам, подтвержденной любым методом (посев на жидкую или твердые питательные среды), кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ;
- пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам была сохранена или не определялась.

Особенности формирования схемы химиотерапии при туберкулезе, вызванном микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам

Интенсивная фаза химиотерапии

Интенсивная фаза при туберкулезе с сохраненной ЛЧ к противотуберкулезным препаратам должна продолжаться не менее 2 мес (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) до получения четырех отрицательных результатов посева мокроты на жидкой и/или твердых средах с интервалом в 4 нед. В интенсивной фазе к режиму может быть присоединен стрептомицин.

Продолжительность интенсивной фазы не менее 2 мес (не менее 60 суточных доз) может быть продлена до 3 мес (90 суточных доз). Интенсивная фаза показана для пациентов, прервавших курс химиотерапии, с рецидивом туберкулеза и повторным курсом терапии.

За этот срок пациент должен принять 60 суточных доз комбинации из четырех основных препаратов. При отрицательных результатах микроскопических исследований мокроты после приема 60 суточных доз химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии.

Решением ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения ЛЧ возбудителя впервые выявленным больным туберкулезом:

- при положительных результатах микроскопических исследований — после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов;
- при отрицательных результатах микроскопических исследований — после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов, но при от-

сутствии положительной клинико-рентгенологической динамики; до приема 120 и 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза, только при ежемесячном подтверждении чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину или рифампицину больным любой группы;

- при положительных результатах микроскопических исследований — после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов;
- при отрицательных результатах микроскопических исследований — после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

Фаза продолжения химиотерапии

Фаза продолжения химиотерапии составляет 4 мес как минимум (изониазид и рифампицин).

Длительность фазы продолжения лечения химиотерапии составляет:

- **4 мес (не менее 120 суточных доз)** — у впервые выявленных больных туберкулезом;
- **5 мес (не менее 150 суточных доз)** — у пациентов, прервавших курс химиотерапии, с рецидивом туберкулеза и повторным курсом терапии;
- **12 мес (не менее 360 суточных доз)** — при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе.

Повторить исследование по определению ЛЧ возбудителя МГМ и/или культуральным методом на жидкой среде рекомендовано при:

- сохранении или появлении бактериовыделения;
- наличии отрицательной клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса.

По результатам ТЛЧ необходимо принять решение о продолжении или изменении режима химиотерапии.

При выявлении ЛУ возбудителя проводится коррекция химиотерапии в соответствии с индивидуальными данными о ЛЧ микобактерий вне зависимости от длительности проведенного до этого лечения.

Общая длительность лечения

Длительность лечения туберкулеза с сохраненной ЛЧ к противотуберкулезным препаратам составляет от 6 (не менее 180 суточных доз) до 8 (не менее 240 суточных доз) мес. Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 (до 360 суточных доз) мес по решению ВК.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Выбор организационной формы лечения больного туберкулезом с сохраненной ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам осуществляют на общих основаниях.

Особенности формирования схемы химиотерапии

В лечении больных с туберкулезом с МР и ПР применяются противотуберкулезные препараты первого ряда — основные препараты [изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, рифабутин (для больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получающих АРВТ)]; противотуберкулезные препараты второго ряда — резервные препараты — назначают только по показаниям.

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные)

В фазу продолжения назначают **изониазид и рифампицин** — впервые выявленным пациентам:

- с сохраненной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам;
- с ограниченными формами туберкулеза;
- с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии.

В фазу продолжения назначают **изониазид, рифампицин и этамбутол** — впервые выявленным пациентам:

- при распространенных формах туберкулеза;
- при замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и пациентам, ранее получавшим лечение, вне зависимости от распространенности процесса.

При противопоказаниях к этамбутолу последний заменяют на пиразинамид.

Стрептомицин не рекомендуют использовать при высоком уровне (50% и более) первичной ЛУ к этому препарату в субъекте РФ. При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе его исключают из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивают не менее чем на 3 месяца (90 суточных доз) [8].

У детей и подростков в фазе интенсивной терапии по решению ВК к четырем препаратам может быть назначен амикацин или канамицин (60 доз) [4].

Применение этамбутола в фазе продолжения лечения не рекомендуют [7, 8, 13] (*уровень D*).

Фаза продолжения химиотерапии составляет 4 мес как минимум (изониазид и рифампицин).

Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулезных препаратов в течение всего курса лечения [8] (*уровень B*).

Препараты второго ряда (резервные)

К противотуберкулезным препаратам второго ряда (резервным), рекомендованным для лечения туберкулеза с ЛЧ МБТ по решению ВК при непереносимости препаратов основного ряда и/или отсутствии положительной динамики на фоне стандартного режима химиотерапии, относятся инъекционные аминогликозиды (канамицин, амикацин, ка-

преомицин), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин и теризидон, протионамид и этионамид, аминокислотная кислота.

Новые противотуберкулезные препараты тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат и бедаквилин при лечении туберкулеза с сохраненной ЛЧ возбудителя не применяются.

При плановом хирургическом лечении должна быть продолжена либо возобновлена интенсивная фаза химиотерапии на срок не менее 2 мес (8 нед) [3, 14] (*уровень С*).

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначают с учетом возраста и веса пациента (см. приложение 3);
- прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю — в фазе продолжения;
- пиразинамид, этамбутол необходимо применять 1 раз в день;
- общая длительность терапии должна быть определена исходя из распространенности исходного процесса, объема оперативного вмешательства, сохранившихся изменений в легочной ткани, наличия осложнений специфического процесса или оперативного вмешательства.

В детском и подростковом возрасте препараты могут назначаться по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка / законного представителя [18].

Решение о назначении пациенту комбинации препаратов принимает ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Продление длительности применения лекарственных препаратов свыше срока, указанного в инструкции, оформляет ВК.

В некоторых случаях возникает необходимость коррекции химиотерапии.

- При наличии противопоказаний и/или ограничений к применению, при непереносимости изониазида может быть назначен изоникотиноилгидразин железа сульфат (Феназид*).
- Можно применять комбинированные противотуберкулезные препараты.
- Вместо рифампицина можно назначать рифабутин при использовании в схеме антиретровирусного лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией ИП и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.
- У детей младшего детского возраста по решению ВК в схему лечения включают (вместо этамбутола) канамицин/амикацин (60 доз) [1, 2].
- Может быть включен и стрептомицин, но стрептомицин не рекомендуют использовать при высоком уровне (50% и более) первичной ЛУ к этому препарату в субъекте РФ.
- При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе его исключают из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивают не менее чем на 3 мес.

- В процессе химиотерапии больных туберкулезом назначают глутамил-цистеинил-глицин динатрия для усиления эффекта препаратов первого ряда и для предотвращения развития НПР.
- При получении данных о спектре ЛЧ возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии по решению ВК проводят коррекцию химиотерапии.

Высокий риск туберкулеза с множественной ЛУ возбудителя имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом с туберкулезом с МЛУ МБТ (МЛУ к туберкулезу у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- ранее получавшие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;
- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов — изониазиду или рифампицину;
- пациенты при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по прежним схемам химиотерапии и без данных ТЛЧ в случае выполнения следующих условий: пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по прежним схемам химиотерапии без данных ТЛЧ вне зависимости от количества принятых доз.

Организация лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий

Выбор организационной формы лечения больного туберкулезом с сохраненной ЛЧ осуществляют на общих основаниях.

Адьювантная терапия

Адьювантная терапия является одним из компонентов комплексного лечения больных туберкулезом и направлена на повышение эффективности этиотропной терапии за счет применения средств (методов), предотвращающих развитие побочных реакций.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия потенцирует действие препаратов первого ряда и предупреждает развитие ЛУ [1, 2].

Препарат рекомендован для включения в схему химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Патогенетическая терапия является обязательным компонентом комплексной терапии туберкулеза (*уровень D*).

Лечение туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам в особых ситуациях

Особенности лечения туберкулеза у пациентов с вирусом иммунодефицита человека

- Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 мес [6].
- При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифампицином и рифабутином [3, 6, 8] (см. приложение 4).
- Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 мес или по режиму лечения с ЛУ без применения АРВТ наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным МГМ [10, 11, 17].
- При прогрессировании туберкулеза в течение 1 мес при лечении ЛЧ-туберкулеза по решению ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ больной может быть переведен на режим терапии туберкулеза с МЛУ до получения результатов ТЛЧ [6].
- Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в первые 3 мес АРВТ может быть связана с синдромом восстановления иммунной системы. Для дифференциальной диагностики синдрома восстановления иммунной системы и МЛУ к туберкулезу необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ и назначение режима терапии туберкулеза с МЛУ МБТ.
- Противовирусная терапия назначается и контролируется врачом-инфекционистом в соответствии с рекомендациями Российского национального научного общества инфекционистов и ВОЗ.

АРВТ рекомендуется ВИЧ-инфицированным больным с ЛУ-туберкулезом, нуждающимся в лечении препаратами второго ряда, вне зависимости от количества CD4⁺ клеток. АРВТ рекомендуется начинать как можно раньше после начала противотуберкулезной терапии (в первые 8 нед) [8] (*уровень D*).

По решению ВК по жизненным показаниям режим терапии может быть усилен.

Особенности лечения туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, поэтому необходим тщательный подбор инсулинотерапии.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно). При наличии противопоказаний к назначению этамбутола он отменяется, а длительность лечения увеличивается на три и более месяцев.

Особенности лечения туберкулеза на фоне беременности

Беременность не является противопоказанием для лечения активно-го туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности — *сила рекомендации C*.

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 проведе-

нии химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата.

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом

- Беременные с установленным диагнозом «туберкулез» 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 нед до родов.

Ведение послеродового периода у женщин, больных туберкулезом

- Возобновление или продолжение химиотерапии по режиму интенсивной фазы в максимально ранние сроки после родоразрешения.
- В послеродовом периоде ребенок должен быть изолирован от матери до момента исключения эпидемической опасности матери.
- При наличии активного туберкулезного процесса, особенно с бактериовыделением, после первичной обработки (через 10–15 мин после рождения) необходима изоляция новорожденного сроком на 6–8 нед 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 0,05 мг в 0,1 мл растворителя. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3–7-е 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 мес и старше предварительно проводят пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и вакцинируют только туберкулинотрицательных.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с почечной недостаточностью

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (см. приложение 5).

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Раз-

витие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в три и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с печеночной недостаточностью

Для предотвращения гепатотоксической реакции возможно назначение препаратов: ремаксол, гептрал, эссенциале форте, глутоксим. При появлении печеночной недостаточности необходимо назначение данных препаратов на фоне дезинтоксикационной терапии. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза «язвенная болезнь» больного необходимо пролечить одновременно от язвенной болезни и туберкулеза — *сила рекомендации С*.

Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат, салицилаты висмута.

Особенности ведения туберкулеза на фоне судорожных состояний

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста. Изониазид назначается с осторожностью, в детском возрасте — под контролем невропатолога. В остальных случаях во время химиотерапии назначают противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Особенности ведения туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями

Перед началом лечения туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра.

Особенности ведения пациентов с никотиновой зависимостью

Никотиновая зависимость усугубляет течение и риск развития туберкулеза [35]. Более выражены симптомы интоксикации [37].

Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначение вариниклина, табекса или никотинозаместительной терапии проводится по показаниям (*уровень С*).

Когнитивно-поведенческая терапия проводится посредством телефонных консультаций специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога [37] (*уровень D*).

Особенности ведения туберкулеза у пациентов пожилого возраста (60 лет и старше)

Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг. Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии — *сила рекомендации С*.

Хирургическое лечение туберкулеза

Хирургическое лечение туберкулеза занимает важное место в комплексной терапии и является ее компонентом [9, 14]. Применяется для лечения как легочных, так и внелегочных локализаций специфического воспаления. Цель и принципы проведения хирургического лечения туберкулеза являются общими.

Международный консенсус предполагает оптимальные сроки проведения хирургического лечения при туберкулезе с сохраненной ЛЧ на 4 мес адекватной контролируемой терапии [14] (*уровень D*).

Соблюдаются основные принципы терапии с учетом результатов ЛУ возбудителя [3, 5, 8] (*уровень D*).

По мнению экспертов, рекомендуемая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 мес (*уровень D*).

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза с ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения;
- игнорировать назначение адъювантной и патогенетической терапии;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости; это должно быть последним, а не первым этапом отмены НПР;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии [1, 9, 19].

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Данные рекомендации позволяют проводить лечение туберкулеза любых локализаций с учетом данных ЛЧ возбудителя.

Предлагается применение комплексного подхода в лечении туберкулеза с применением комбинации препаратов, применением патогенетической терапии, хирургических методов лечения и учетом психосоциального статуса пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние глутоксида на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / Маничева О.А. [и др.] // Туб. и болезни легких. 2014. № 9. С. 89–96.
2. Карпов А.В. Препарат Глутоксим® в комплексном лечении туберкулеза легких // Туб. и социально значимые забол. 2014. № 4. С. 37–42.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых : клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / под рук. В.А. Аксеновой. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. М., 2014. 37 с. URL: <http://roftb.ru>.
7. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 2014. 448 p.
9. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. Vol. 18, N 3. P. 241–245.
10. International randomized trial of immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 21 STRIDE study/ Havlir D. [et al.] // 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 2011. URL: www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm.
11. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study / Dheda K. [et al.] // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 1798–1807.
12. Framework for Implementing new Tuberculosis Diagnostics. Geneva : WHO, 2010. URL: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf.

13. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2010. Geneva : WHO, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.7).
14. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / Yablonski P. [et al.] // European Respiratory Society Monograph. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.
15. The analysis of smoking tobacco of patients with tuberculosis — data from ten years observation in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz / Przybylski G. [et al.] // Przegl. Lek. 2012. Vol. 69, N 10. P. 953–957.
16. Underner M., Perriot J. Smoking and tuberculosis // Presse Med. 2012. Vol. 41, N 12. P. 1171–1180.
17. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. P. 516–528.

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

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

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

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

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

ПРОФИЛАКТИКА

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

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

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

СКРИНИНГ

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

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время ЛУ МБТ разделяют на [8]:

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

Возможно разделение туберкулеза по устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам:

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

ДИАГНОСТИКА

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

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

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

препаратам, является бактериологический. Особенности клинической симптоматики, рентгенологических изменений не отмечается.

Лабораторная диагностика

Проводится определение ЛЧ МБТ на жидкой и плотных питательных средах.

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

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

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

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

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

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

Интенсивная фаза химиотерапии

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

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

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

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

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

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

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

Фаза продолжения химиотерапии

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

Общая длительность лечения

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

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МОНО- И ПОЛЕРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

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

Особенности формирования схемы химиотерапии при лечении туберкулеза с моно- и полерезистентностью микобактерий

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

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные)

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

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

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

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

Препараты второго ряда (резервные) и новые противотуберкулезные препараты

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

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

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

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

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

При ограниченных процессах аминогликозиды могут быть назначены на 2 мес.

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

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

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

Левифлоксацин обладает в 2 раза большей активностью в отношении *M. tuberculosis* по сравнению с офлоксацином. Левифлоксацин эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину [8]. Наиболее эффективными фторхинолонами признаны моксифлоксацин и левифлоксацин, которые рекомендованы к применению в схеме лечения туберкулеза с ЛУ МБТ. Могут быть применены в детском возрасте [4].

Фторхинолоны, как известно, удлиняют интервал $Q-T$. Моксифлоксацин имеет больше эффект $Q-T$ -продлонгации, чем левифлоксацин и спарфлоксацин [13].

Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию [5, 8, 13]. В связи с этим в режимах лечения туберкулеза с ЛУ рекомендуется применение левифлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левифлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин. Возможно назначение спарфлоксацина.

Спарфлоксацин относится к фторхинолонам III поколения и выделяется наилучшими фармакокинетическими характеристиками. Однако для него характерны фототоксические реакции средней и тяжелой степени у пациентов, которые в период лечения подвергаются воздействию прямых солнечных лучей или ультрафиолетовому облучению.

Тиоамиды, циклосерин, теризидон (содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него) и аminosалициловая кислота используются при лечении туберкулеза с МР и ПР МБТ, однако они являются бактериостатическими [8]. Включение этих препаратов в схему лечения должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ возбудителя и их переносимости. Могут быть назначены только по решению ВК учреждения.

Аминсалициловая кислота является действенным бактериостатическим противотуберкулезным средством, но плохо переносится.

Циклосерин и аминсалициловая кислота не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

В фазе продолжения назначаются четыре препарата с обязательным включением левифлоксацина или моксифлоксацина, пиразинамида и два других препарата второго ряда.

При устойчивости к **изониазиду, изониазиду и стрептомицину** и чувствительности МБТ к остальным препаратам первого и второго ряда назначают комбинацию из четырех-пяти препаратов: рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона, аминогликозида (канамицина / амикацина) или полипептида.

При устойчивости к **изониазиду и этамбутолу (или изониазиду, этамбутолу и стрептомицину)** и чувствительности МБТ к остальным препаратам первого и второго ряда назначают следующий режим: рифампицин,

пиразинамид, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин), протионамид/этионамид.

Препараты третьего ряда — антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях

Препараты третьего ряда — линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем назначаются в особых ситуациях по решению ВК при сохранении бактериовыделения, отсутствии рентгенологической динамики, невозможности сформировать схему терапии из препаратов первого и второго ряда.

Решение о назначении пациенту комбинации препаратов принимает ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Препараты, не имеющие регистрации в РФ как противотуберкулезные, могут быть включены в схему химиотерапии по решению ВК противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям. Продление длительности применения лекарственных препаратов свыше срока, указанного в инструкции, оформляет ВК.

Порядок включения противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза с МР и ПР микобактерий должен быть следующим:

1. Препараты первого ряда при условии сохранения к ним чувствительности МБТ.

2. Один из инъекционных аминогликозидов (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) при условии сохранения к ним чувствительности.

3. Препарат из группы фторхинолонов (офлоксацина, левофлоксацина, спарфлоксацина, моксифлоксацина).

4. Циклосерин или теризидон при сохранении чувствительности и отсутствии возможности сформировать адекватную схему химиотерапии.

5. Протионамид (этионамид) при сохранении чувствительности и отсутствии возможности сформировать адекватную схему химиотерапии.

6. Аминосалициловая кислота при сохранении чувствительности и отсутствии возможности сформировать адекватную схему химиотерапии.

При плановом хирургическом лечении должна быть продолжена либо возобновлена интенсивная фаза химиотерапии на срок не менее 2 мес (8 нед) [2] (*уровень С*).

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначаются с учетом возраста и веса пациента (см. приложение 3).
- прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю — в фазе продолжения;
- пиразинамид, этамбутол и фторхинолоны необходимо применять 1 раз в день;
- этионамид/протионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота принимаются несколькими дозами в течение дня с целью уменьшения побочных реакций;

- введение этионамида/протионамида, циклосерина, аминосалициловой кислоты возможно в течение 2 нед;
- инъекционные препараты могут применяться 5–7 раз в неделю ежедневно. Доза препаратов не разделяется в течение дня. При развитии побочных реакций возможен перевод на введение препарата 3 раза в неделю, желательно после прекращения бактериовыделения по результатам бактериологического исследования.

В детском и подростковом возрасте препараты могут назначаться по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка / законного представителя [3].

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

Решение о назначении пациенту комбинации препаратов принимает ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Препараты, не имеющие регистрации в РФ как противотуберкулезные, могут быть включены в схему химиотерапии по решению ВК противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям. Продление длительности применения лекарственных препаратов свыше срока, указанного в инструкции, оформляет ВК.

Коррекцию схемы химиотерапии проводят при:

- получении данных о ЛУ МБТ культуральными методами;
- непереносимости проводимой схемы химиотерапии;
- появлении НПР.

Схема терапии может быть изменена с заменой по решению ВК медицинской организации, которая временно осуществляет функции управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте РФ.

Высокий риск туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 5] имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с МЛУ МБТ (МЛУ к туберкулезу у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- ранее получавшие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;
- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов — изониазиду или рифампицину;
- пациенты при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по прежним схемам химиотерапии и без данных ТЛЧ в случае выполнения следующих условий: пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-

рентгенологической динамике контролируемого лечения по прежним схемам химиотерапии без данных ТЛЧ вне зависимости от количества принятых доз.

При установленной ЛУ только к рифампицину, но отсутствию данных ЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают следующую комбинацию препаратов, рекомендованную при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, которая при получении результатов ЛЧ к остальным препаратам основного и резервного ряда корректируется.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

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

Лечение туберкулеза с моно- и полирезистентностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам в особых ситуациях

Особенности лечения туберкулеза у пациентов с вирусом иммунодефицита человека

Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 12 мес при наличии ЛУ [6].

При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифампицином и рифабутином (см. приложение 4).

АРВТ назначается при уровне CD⁴⁺ менее 500 кл/мкл [6, 8] (*уровень D*).

В настоящее время не выработан единый подход к назначению АРВТ у пациентов с ВИЧ/туберкулез [6, 8, 10, 11].

Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 мес, без применения АРВТ, наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным МГМ [10, 11] (*уровень С*).

Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в первые 3 мес АРВТ может быть связана с синдромом восстановления иммунной системы.

Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида или протионамида. При присутствии протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3:00, в связи с усилением гипогликемического действия антидиабетических препаратов, особенно в ночное время — *сила рекомендации С*.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еже-недельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно).

Особенности лечения туберкулеза на фоне беременности

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза с МР и ПР МБТ.

Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности — **сила рекомендации С**.

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, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда — **сила рекомендации С**.

Принципы ведения беременности и послеродового периода у женщин, больных туберкулезом, являются стандартными (см. *клинические рекомендации по лечению туберкулеза с сохраненной ЛЧ МБТ*).

Особенности ведения пациентов с печеночной недостаточностью

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, фторхинолоны) назначают при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов [2] (**уровень D**).

Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в три и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Особенности ведения пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью

Пациентам с кардиологическими нарушениями, хронической сердечной патологией с осторожностью назначают моксифлоксацин [5] (**уровень В**).

Препарат назначается под контролем ЭКГ.

Особенности ведения пациентов с эндокринной патологией

Пациентам с патологией щитовидной железы не следует назначать протионамид и/или аминосалициловую кислоту.

При возникновении эндокринологических нарушений назначается корректирующая терапия под контролем эндокринолога. Уровень тиреотропного гормона контролируется каждые 6 мес при назначении протионамида и/или аминосалициловой кислоты.

Особенности ведения пациентов с почечной недостаточностью

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (см. приложение 5).

Особенности ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза «язвенная болезнь» больного необходимо пролечить одновременно от язвенной болезни и туберкулеза — **сила рекомендации С**.

Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

Особенности ведения пациентов с судорожными состояниями

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя назначать циклосерин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста — **сила рекомендации С**.

Особенности ведения пациентов с психическими нарушениями

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.

Особенности ведения пациентов с наркотической зависимостью

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и наркотической зависимостью проводят с большой осторожностью совместно с наркологом. Препарат потенцирует действие алкоголя.

Особенности ведения пациентов с никотиновой зависимостью

Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначается вариниклин, табекс или никотинозаместительная терапия по показаниям (**уровень D**).

При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога [15, 16] (**уровень С**).

Особенности ведения пациентов пожилого возраста (60 лет и более)

Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии (*уровень D*).

Хирургическое лечение

Международный консенсус предполагает оптимальные сроки проведения хирургического лечения при туберкулезе с сохраненной ЛЧ на 4 мес адекватной контролируемой терапии [14, 9] (*уровень D*).

Соблюдаются основные принципы терапии с учетом результатов ЛУ возбудителя [3, 5, 8] (*уровень D*).

Рекомендуемая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 мес [14] (*уровень C*).

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза с МР и ПР ЛУ МБТ нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении набора препаратов (менее четырех действующих), суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения;
- игнорировать патогенетическую терапию, лечение сопутствующей патологии, предотвращение НПР;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости; это должно быть последним, а не первым этапом отмены НПР;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии.

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Данные рекомендации позволяют проводить лечение туберкулеза любых локализаций с учетом данных ЛЧ возбудителя.

Предлагается применение комплексного подхода в лечении туберкулеза с применением комбинации препаратов, патогенетической тера-

пии, хирургических методов лечения и учетом психосоциального статуса пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / Журавлев В.Ю. [и др.] // Мед. академ. журн. 2009. № 4. С. 68–75.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых : клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.
3. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / под рук. В.А. Аксеновой. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. М., 2014. 37 с. URL: <http://roftb.ru>.
7. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach. 2010 Revision. Geneva : WHO, 2010.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 2014. 448 p.
9. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. Vol. 18, N 3. P. 241–245.
10. International randomized trial of immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 21 STRIDE study / Havlir D. [et al.] // 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2011. URL: www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm.
11. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study / Dheda K. [et al.] // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 1798–1807.
12. Framework for Implementing new Tuberculosis Diagnostics. Geneva : WHO, 2010. URL: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf.
13. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis / Moadebi S. et al. // Drugs. 2007. Vol. 67, N 14. P. 2077–2099.
14. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / Yablonski P. [et al.] // European Respiratory Society Monograph. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.
15. The analysis of smoking tobacco of patients with tuberculosis — data from ten years observation in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz / Przybylski G. [et al.] // Przegl. Lek. 2012. Vol. 69, N 10. P. 953–957.
16. Underner M., Perriot J. Smoking and tuberculosis // Presse Med. 2012. Vol. 41, N 12. P. 1171–1180.
17. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. P. 516–528.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

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

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить тактику лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам является:

- своевременная диагностика туберкулеза с первичной или вторичной лекарственной устойчивостью возбудителя;
- проведение адекватной по длительности и набору препаратов, контролируемой непрерывной химиотерапии туберкулеза с учетом спектра ЛУ возбудителя;
- применение качественных противотуберкулезных препаратов;
- предупреждение развития и своевременное купирование побочных реакций на фоне химиотерапии для обеспечения непрерывного курса лечения;
- психосоциальная поддержка пациента и формирование приверженности к терапии.

СКРИНИНГ

Под скринингом туберкулеза с МЛУ МБТ можно понимать исследования ЛУ к препаратам основного ряда у всех выявленных клинических изолятов микобактерий.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Официальная классификация туберкулеза с МЛУ МБТ отсутствует, однако некоторые эксперты выделяют пре-ШЛУ МБТ.

ДИАГНОСТИКА

Соблюдаются принятые во фтизиатрии принципы диагностики туберкулеза (см. *Клинические рекомендации по диагностике туберкулеза без бактериовыделения*). Особенностей клинико-рентгенологической симптоматики при туберкулезе с МЛУ МБТ не отмечается.

Ключевым методом в постановке диагноза туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, является бактериологический (рис. 2).

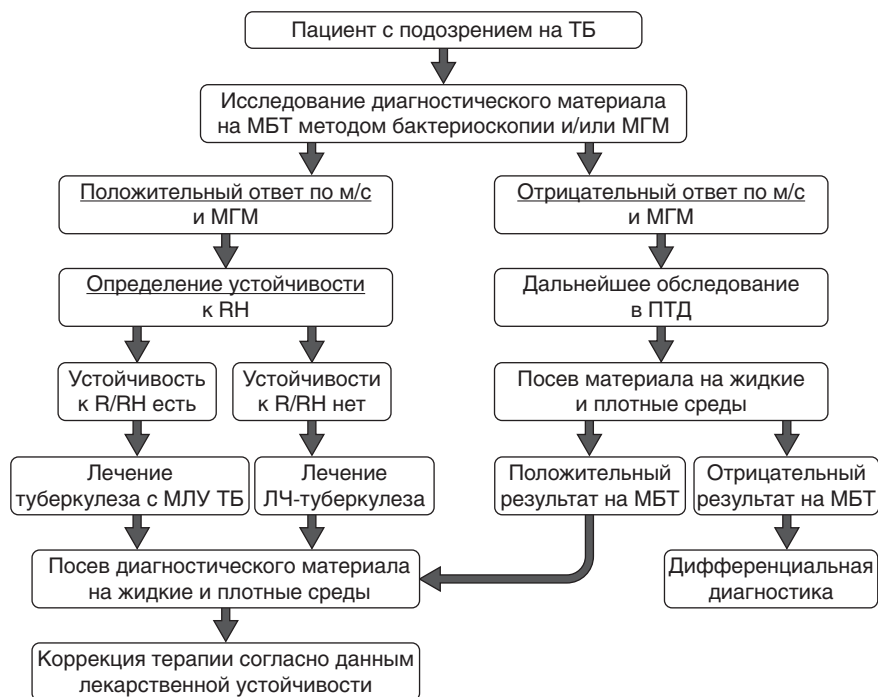


Рис. 2. Алгоритм диагностики туберкулеза с МЛУ возбудителя

Лабораторная диагностика

Проводится определение ЛЧ МБТ на жидкой и плотных питательных средах [5, 10, 15].

Для определения мутаций МБТ, ассоциируемых с лекарственной устойчивостью к изониазиду (гены *katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампицину (ген *rpoB*), фторхинолонам (гены *gyrA* и *gyrB*), аминогликозидам (гены *rrs* и *eis*), *этамбутолу* (ген *emb*), используются также МГМ (см. приложение 1) [10, 16, 19] (*уровень В*).

Диагноз туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью, является доказанным при обнаружении МБТ с соответствующим спектром фенотипической устойчивости и/или при выявлении соответствующего набора мутаций молекулярно-генетическим исследованием [3, 10, 19] (*уровень В*).

Отсутствие обнаружения возбудителя туберкулеза в мокроте требует дальнейшей верификации диагноза всеми доступными методами.

Назначение химиотерапии туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью, возможно только после получения результатов молекулярно-генетических и/или бактериологических методов исследования либо у пациентов с высоким риском туберкулеза с МЛУ МБТ.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Подбор комбинации препаратов проводится только с учетом ЛУ МБТ после получения результатов лабораторной диагностики [3, 5, 19, 21] — *уровень доказательности В, сила рекомендации В*.

Адекватный режим должен включать не менее четырех препаратов, к которым сохранена ЛЧ микобактерий [5, 13, 34], — *уровень доказательности С, сила рекомендации С*.

Интенсивная фаза химиотерапии

В интенсивной фазе химиотерапии при туберкулезе с МЛУ МБТ следует стремиться включить в схему терапии не менее пяти препаратов с достоверно установленной эффективностью. Минимальное количество противотуберкулезных препаратов в интенсивную фазу должно быть равно четырем.

Минимальная продолжительность интенсивной фазы химиотерапии должна составлять 6 мес (при получении четырех последовательных отрицательных результатов посева мокроты на жидких и/или твердых средах с интервалом в 4 нед).

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

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

После 6–8 мес адекватной контролируемой химиотерапии при сохранении бактериовыделения и отсутствии рентгенологической динамики необходимо рассмотреть вопрос о проведении хирургического этапа лечения.

Фаза продолжения терапии

В фазе продолжения лечения назначают четыре препарата с включением по возможности фторхинолона и пипразинамида. Лечение продолжают комбинацией препаратов: фторхинолон, пипразинамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота или протионамид/этионамид или этамбутол при сохранении к ним чувствительности.

Длительность фазы продолжения лечения должна составлять в общем случае от 12 (не менее 360 доз) до 16 (не менее 480 доз) мес.

Общая длительность лечения

Общая длительность лечения туберкулеза с МЛУ МБТ должна составлять от 12 месяцев (360 доз) до 18 месяцев (240 доз), может быть продлена до 24 месяцев [10, 24, 31, 33], в зависимости от распространенности поражения, формирующихся в ходе инволюции специфического процесса изменений, наличия сопутствующих заболеваний, проведенного хирургического лечения.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

В лечении туберкулеза с МЛУ МБТ применяют противотуберкулезные препараты первого ряда — основные; противотуберкулезные препараты второго ряда — резервные, в т.ч. новые противотуберкулезные препараты; препараты третьего ряда, рекомендованные для применения в особых клинических ситуациях.

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные)

В схеме терапии могут быть применены препараты первого ряда (основные) — пипразинамид, этамбутол.

В настоящее время некоторые эксперты считают необходимым назначение пипразинамида в течение всего курса лечения [3, 13, 19]. Обязательным является назначение пипразинамида при отсутствии данных о ЛУ к препарату [24] (*уровень А*).

Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с МЛУ к туберкулезу и используется при сохранении к нему чувствительности МБТ [13, 19].

Препараты основного ряда следует назначать в максимально переносимых дозировках.

Препараты второго ряда (резервные) и новые противотуберкулезные препараты

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

Новые противотуберкулезные препараты — **тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин**.

В схеме терапии туберкулеза с МЛУ МБТ должны применяться канамицин, амикацин, капреомицин [5, 13, 34] (*уровень В*).

Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ к туберкулезу и назначаются с учетом устойчивости к ним возбудителя.

Учитывая высокие темпы роста устойчивости к стрептомицину и широкое применение препарата в схеме терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью в прежние годы, применение стрептомицина для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ не рекомендовано даже при отсутствии данных о ЛУ к препарату [19].

Канамицин и амикацин похожи по структуре и имеют высокую частоту перекрестной ЛУ. Амикацин имеет меньшую минимальную ингибирующую концентрацию, чем канамицин, и может быть более эффективным по сравнению с ним [10, 15, 19].

В случае выявления резистентности к канамицину и капреомицину следует исследовать ЛЧ к амикацину, однако канамицин и амикацин имеют высокую перекрестную резистентность.

При наличии устойчивости к инъекционными аминогликозидами (амикацин, канамицин) капреомицин является препаратом выбора [30, 38] (*уровень С*).

Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин) включают в режим химиотерапии больных с МЛУ к туберкулезу всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ.

Левофлоксацин обладает в 2 раза большей активностью в отношении *M. tuberculosis* по сравнению с офлоксацином. Левофлоксацин эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину. Наиболее эффективными фторхинолонами признаны моксифлоксацин и левофлоксацин, которые рекомендованы к применению в схемах лечения туберкулеза с МЛУ МБТ [22, 26].

Фторхинолоны, как известно, удлиняют интервал $Q-T$, в большей степени оказывают подобное действие моксифлоксацин и гатифлоксацин, в меньшей — левофлоксацин и спарфлоксацин.

Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию в отно-

шении МБТ из всех фторхинолонов. В связи с этим в режимах лечения туберкулеза с МЛУ МБТ рекомендуется применение левофлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин [25, 34]. Возможно назначение спарфлоксацина.

Спарфлоксацин относится к фторхинолонам III поколения и выделяется наилучшими фармакокинетическими характеристиками. Однако для него характерны фототоксические реакции средней и тяжелой степени у пациентов, которые в период лечения подвергаются воздействию прямых солнечных лучей или ультрафиолетовому облучению.

Тиоамиды, циклосерин, теризидон (содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью) и аminosалициловая кислота давно используются при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ, однако они обладают бактериостатическим действием. Включение этих препаратов в режимах лечения должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ возбудителя (в т.ч. на данных об устойчивости к изониазиду по мутации в гене *inhA*) и их переносимости [13, 19].

Циклосерин и аminosалициловая кислота не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

Аminosалициловая кислота является действенным бактериостатическим противотуберкулезным средством, но зачастую плохо переносится. Сочетанное назначение этионамида (протионамида) и аminosалициловая кислота сопровождается частыми побочными реакциями со стороны ЖКТ и эндокринной системы.

К новым противотуберкулезным препаратам относят бедаквилин, **тиореидоиминометилпиридиния перхлорат**.

Бедаквилин — представитель класса диарилхинолинов — является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза с множественной ЛУ возбудителя [1, 13, 32]. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не доказано наличие перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат-синтазу микобактерий). Препарат прошел все этапы клинических исследований и рекомендован при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Нет данных по применению бедаквилина в детском и пожилом возрасте, при коинфекции ВИЧ/туберкулез.

Тиореидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®) — представитель тиосемикарбазонов — является новым противотуберкулезным препаратом, применяемым в лечении туберкулеза, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью [4, 6, 23]. Препарат оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза, однако окончательно его действие не изучено. Действует на микобактерии туберкулеза путем блокирования фермента монооксигеназы (цитохром 450),

что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели микобактерий [2, 4, 9]. Не доказано наличие перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами. Препарат прошел все этапы клинических исследований и рекомендован при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ [6]. Нет данных по применению тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон^а) в детском возрасте, при коинфекции ВИЧ/туберкулез.

Бедаквалин или **тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** назначают:

- в качестве пятого или шестого препарата в схеме химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, либо при невозможности составить комбинацию из четырех препаратов при условии доказанной чувствительности как минимум к трем препаратам, включенным в режим терапии;
- на предусмотренный инструкциями срок [бедаквалин на 24 нед, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон^а) — на 6 мес]. По решению ВК продолжительность лечения бедаквалином или тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом (Перхлозон^а) может быть увеличена.

Бедаквалин и моксифлоксацин одновременно назначают с осторожностью в связи с высоким риском побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы под контролем кардиолога [13, 32]. Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон^а) назначают с контролем уровня гормонов щитовидной железы под наблюдением эндокринолога [7, 20].

В фазе продолжения назначают четыре препарата с включением в первую очередь левофлоксацина или моксифлоксацина, пипразинамида и двух других препаратов второго ряда.

Препараты третьего ряда с антимикобактериальным действием

Препараты третьего ряда — линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, кларитромицин, азитромицин, имипенем + циластатин, меропенем — назначают в особых ситуациях по решению ВК при сохранении бактериовыделения, отсутствии рентгенологической динамики, невозможности сформировать четырехкомпонентную схему терапии из препаратов первого и второго ряда.

Порядок включения противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий должен быть следующим:

- препараты первого ряда (пиразинамид и этамбутол) при условии сохранения к ним чувствительности МБТ;
- один из инъекционных аминогликозидов (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) при условии сохранения к ним чувствительности;
- препарат из группы фторхинолонов; возможно назначение левофлоксацина в повышенной дозировке до 1,0, спарфлоксацина, моксифлок-

сация. Предпочтение должно отдаваться моксифлоксацину даже при получении сведений о фенотипической устойчивости к нему;

- циклосерин или теризидон назначаются при отсутствии противопоказаний;
- бедаквилин или тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат;
- протионамид (этионамид) при условии сохранения к ним чувствительности;
- аминосалициловая кислота назначается при условии сохранения к ней чувствительности.

Наиболее эффективной в настоящее время можно считать следующую схему химиотерапии: канамицин/амикацин/капреомицин, моксифлоксацин, **бедаквилин**, циклосерин/теризидон, с добавлением при доказанной или достоверно предполагаемой чувствительности МБТ последовательно следующих препаратов: пиразинамид, этамбутол, протионамид, аминосалициловая кислота (ПАСК[★]).

Включение тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в интенсивную фазу целесообразно при невозможности обеспечить пятикомпонентный режим химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективной можно считать следующую схему химиотерапии: канамицин/амикацин/капреомицин, левофлоксацин/моксифлоксацин, циклосерин/теризидон, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон[★]), с добавлением при доказанной или достоверно предполагаемой чувствительности МБТ последовательно следующих препаратов: пиразинамид, этамбутол, протионамид, аминосалициловая кислота (ПАСК[★]).

Данные о взаимодействии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон[★]) с бедаквилином и моксифлоксацином пока не опубликованы, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за пациентами на всех этапах лечения с мониторингом функций состояния эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

При непереносимости наиболее эффективных препаратов и отсутствии эффекта от проводимой схемы терапии (сохранение бактериовыделения и отсутствие положительной рентгенологической динамики) возможно включение линезолида, имипенема + циластатина или меропенема, амоксициллина + клавулановой кислоты и/или кларитромицина/азитромицина [19] (*уровень С*).

При плановом хирургическом лечении должна быть продолжена либо возобновлена интенсивная фаза химиотерапии на срок не менее 6 мес (не менее 180 суточных доз) [27, 28] (*уровень С*).

При выявлении расширения амплификации спектра ЛУ микобактерий у больных с МЛУ проводится коррекция терапии с учетом данных о ЛУ и присоединяются препараты третьего ряда.

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначают с учетом возраста и веса пациента (см. приложение 3).

- прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю — в фазе продолжения;
- пиазинамид, этамбутол и фторхинолоны необходимо принимать 1 раз в день;
- этионамид/протионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат принимают несколькими дозами в течение дня с целью уменьшения побочных реакций;
- введение этионамида/протионамида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в режим химиотерапии возможно в течение 2 нед;
- инъекционные препараты можно вводить 5–7 раз в неделю ежедневно. Суточная доза препаратов не разделяется. При развитии побочных реакций возможен перевод на введение препарата 3 раза в неделю, желательно после прекращения бактериовыделения по результатам бактериологического исследования.

В детском и подростковом возрасте препараты могут назначаться по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка / законного представителя [11].

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

Решение о назначении пациенту комбинации препаратов принимает ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Препараты, не имеющие регистрации в РФ как противотуберкулезные, могут быть включены в схему химиотерапии по решению ВК противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям. Продление длительности применения лекарственных препаратов свыше срока, указанного в инструкции, оформляет ВК.

Высокий риск туберкулеза с МЛУ МБТ [13, 22, 30] имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с ШЛУ МБТ (МЛУ к туберкулезу у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- пациенты, ранее получавшие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;
- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов — изониазиду или рифампицину;
- пациенты при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по прежним схемам химиотерапии и без результатов исследования ЛЧ;
- у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по прежним

схемам химиотерапии без данных о ЛЧ МБТ вне зависимости от количества принятых доз.

При установленной ЛУ только к рифампицину, но отсутствию данных о ЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают комбинацию препаратов, рекомендованную при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, которая при получении результатов ЛЧ к остальным препаратам основного и резервного ряда корректируется.

В некоторых случаях возникает необходимость скорректировать терапию:

- При хорошей положительной динамике процесса и быстром прекращении бактериовыделения (через 2 мес лечения) фазу интенсивной терапии можно сократить до 6 мес (при четырех отрицательных посевах с интервалом в 4 нед);
- При малых формах туберкулеза и исходном отсутствии бактериовыделения, выявленных методами микроскопии и посева, длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 4 мес (при трех отрицательных посевах с интервалом в 4 нед);
- При отсутствии бактериовыделения и/или ограниченном процессе аминогликозид или капреомицин назначают на 3 мес.

У детей и подростков при отсутствии бактериовыделения и положительной клинико-рентгенологической динамике процесса на фоне лечения длительность интенсивной фазы может составлять 6 мес [11] (*уровень D*).

При ограниченных туберкулезных процессах, при невозможности назначения фторхинолонов в фазу продолжения можно назначать три противотуберкулезных препарата: пипразинамид, аминосалициловую кислоту, циклосерин/теризидон или протионамид/этионамид или этамбутол, при сохранении к нему чувствительности.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

Выбор организационной формы лечения больного туберкулезом с МЛУ МБТ осуществляют на общих основаниях.

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в особых ситуациях

Особенности лечения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Соблюдаются основные принципы назначения и схемы терапии при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией:

- длительность 18–24 мес [14]. Длительность фаз лечения может быть увеличена по решению ВК;
- АРВТ назначается в первые 8 нед химиотерапии в лечении препаратами второго ряда, при уровне CD4⁺ клеток менее 500 кл/мкл [19] (*уровень D*);

- в настоящее время не выработан единый подход к назначению АРВТ у пациентов с ВИЧ/туберкулезом [14, 17, 18, 19];
- при высоком риске МЛУ по решению ВК больному назначается схема терапии лечения туберкулеза с МЛУ МБТ до получения результатов ТЛЧ;
- по решению ВК по жизненным показаниям может быть назначена комбинация препаратов, применяемых при лечении МЛУ МБТ, до получения данных ТЛЧ [25] — **сила рекомендации С**;
- противовирусная терапия назначается и контролируется врачом-инфекционистом в соответствии с рекомендациями Российского национального научного общества инфекционистов и ВОЗ.

Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида или протионамида. При присутствии протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3:00, в связи с усилением гипогликемического действия антидиабетических препаратов, особенно в ночное время [5] — **сила рекомендации С**.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно).

Особенности лечения туберкулеза на фоне беременности

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза с МЛУ МБТ. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности [5] — **сила рекомендации С**.

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, канамидин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда — **сила рекомендации С**.

Принципы ведения беременности и послеродового периода у женщин, больных туберкулезом, являются стандартными (см. *клинические рекомендации по лечению туберкулеза с сохраненной ЛЧ МБТ*).

Особенности ведения пациентов с печеночной недостаточностью

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, фторхинолоны) назначают при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов [5] (**уровень D**).

Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в три и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Особенности ведения пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью

Пациентам с кардиологическими нарушениями, хронической сердечной патологией и при удлинении интервала $Q-T$ свыше 450 мсек не следует назначать бедаквилин. С осторожностью назначают моксифлоксацин [5, 32]. Препараты назначаются под контролем ЭКГ.

Особенности ведения пациентов с эндокринной патологией

Пациентам с патологией щитовидной железы не следует назначать тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон[®]) [7] (*уровень D*).

При возникновении эндокринологических нарушений назначается корректирующая терапия под контролем эндокринолога.

Определение уровня тиреотропного гормона проводят 1 раз в месяц при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон[®]) каждые шесть месяцев при назначении протионамида и/или аминокислоты.

Особенности ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза «язвенная болезнь» больного необходимо пролечить одновременно от язвенной болезни и туберкулеза [5] (*уровень D*).

Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

Особенности ведения пациентов с почечной недостаточностью

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом [5] (см. приложение 5).

Особенности ведения пациентов с судорожными состояниями

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя назначать цикloserин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста — **сила рекомендации C**.

Особенности ведения пациентов с психическими нарушениями

Перед началом лечения туберкулеза с МЛУ МБТ пациентам с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании цикloserина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром

Особенности ведения пациентов с наркотической зависимостью

Назначение Циклосерина пациентам с алкогольной и наркотической зависимостью проводят с большой осторожностью совместно с наркологом. Препарат потенцирует действие алкоголя.

Особенности ведения пациентов с никотиновой зависимостью

Никотиновая зависимость усугубляет течение и риск развития туберкулеза [31]. Более выражены симптомы интоксикации [33].

Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначается вариниклин, табекс или никотинозаместительная терапия по показаниям — **сила рекомендации С**.

Когнитивно-поведенческая терапия проводится посредством телефонных консультаций специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога [31] — **уровень доказательности С, сила рекомендации С**.

Особенности ведения пациентов пожилого возраста (60 лет и более)

Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии [10] — **сила рекомендации С**.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение туберкулеза занимает важное место в комплексной терапии и является ее компонентом [27, 28, 29, 35]. Применяется для лечения как легочных, так и внелегочных локализаций специфического воспаления. Цель и принципы проведения хирургического лечения туберкулеза являются общими.

Международный консенсус предполагает оптимальные сроки проведения хирургического лечения при туберкулезе с МЛУ МБТ после 6 (около 180 суточных доз) — 8 (около 240 суточных доз) мес адекватной контролируемой терапии [28] (**уровень D**).

Соблюдаются основные принципы терапии с учетом результатов ЛУ возбудителя [5, 13, 19] (**уровень D**).

Рекомендуемая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12 мес (около 360 суточных доз) (**уровень D**).

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении числа препаратов (менее четырех действующих), суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения;
- игнорировать патогенетическую терапию, лечение сопутствующей патологии, предотвращение НПР;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости; это должно быть последним, а не первым этапом купирования НПР;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии.

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Данные рекомендации позволяют проводить лечение туберкулеза любых локализаций с учетом данных ЛЧ возбудителя.

Предлагается применение комплексного подхода в лечении туберкулеза с применением комбинации препаратов, патогенетической терапии, хирургических методов лечения и учетом психосоциального статуса пациента.

Рекомендации дают новые сведения о применении и коррекции НПР при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ новыми противотуберкулезными препаратами (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом, бедаквилином).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Бедаквилин — новый противотуберкулезный препарат // Туб. и социально значимые забол. 2014. № 1–2. С. 44–51.
2. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1994. 39 с.
3. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / Журавлев В.Ю. [и др.] // Мед. акад. журн. 2009. № 4. С. 68–75.

4. Конструирование и исследование новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью: оригинальное соединение «перхлозон» как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза / Т.И. Виноградова [и др.]. // Пробл. туб. 1999. № 3. С. 45–47.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых : клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.
6. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата перхлозон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.]. // Мед. альянс. 2013. № 2. С. 69–81.
7. Мониторинг нежелательных реакции на фоне терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминотетилпиридиния (перхлозон) / Чернохаева И.В. [и др.] // Мед. альянс. 2014. № 2. С. 59–65.
8. Пат. RU №1621449 Перхлорат-4-тиоуреидоиминотетилпиридиния, обладающий туберкулостатической активностью / В.Н. Елохина, А.Е. Александрова, А.С. Нахманович, Р.А. Щеголева, Р.А. Карнаухова, Т.И. Виноградова, И.Д. Калихман (гос. рег. 25.10.1993).
9. Пат. RU №2423977 Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гушин, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, Г.А. Батюнин, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, А.В. Малыгин (Заявка 2010115705/15, 20.04.2010. Опубликовано 20.07.2011).
10. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Мед. альянс. 2012. № 1. С. 5–38.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / под рук. В.А. Аксеновой. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. М., 2014. 37 с. URL: <http://roftb.ru>.
15. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.
16. Akcakır Y. Correlates of Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a Systematic Review and Metaanalysis. Montreal : McGill University, 2010.
17. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva : WHO, 2010.
18. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / Gegia M. [et al.] // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16, N 5 P. e391–e396.

19. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva :World Health Organization, 2014. P. 448.

20. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) in clinic/ M. Pavlova [et al.] // Int. J. Curr. Res.. 2015. Vol. 7, Issue 04. P. 14501–14505. URL: www.journaljournalcra.com.

21. Framework for Implementing New Yuberculosis Diagnostics. Geneva : WHO, 2010. URL: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf.

22. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis / Moadebi S. [et al.] // Drugs. 2007. Vol. 67, N 14. P. 2077–2099.

23. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone // Int. J. Antimicrob. Agents. 2015 Feb 3. pii: S0924–8579(15)00049–7.

24. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / Xu H.B., Jiang R.H., Li L. // J. Antimicrob. Chemother. 2011. Vol. 66, N 8. P. 1687–1695.

25. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes / Falzon D. et al. // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42, N 1. P. 156–168.

26. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes/ Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42, N 1. P. 156–168.

27. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis / Kempker R.R. [et al.] // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12, N 2. P. 157–166.

28. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / Yablonskii P. [et al.] // European Respiratory Society Monograph. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.

29. Surgery and tuberculosis / Cummings I. [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. Vol. 18, N 3. P. 241–245.

30. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) / Chernokhaeva I. [et al.] // Int. J. Tech. Res. Appl. 2015. Vol. 3, Issue 03. P. 59–62. URL: www.ijtra.com.

31. The analysis of smoking tobacco of patients with tuberculosis--data from ten years observation in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz / Przybylski G. [et al.] // Przegl. Lek. 2012. Vol. 69, N 10. P. 953–957.

32. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva : World Health Organization, 2013. 60 p.

33. Underner M., Perriot J. Smoking and tuberculosis // Presse Med. 2012. Vol. 41, N 12. P. 1171–1180.

34. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / Falzon D. et al. // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. P. 516–528.

35. Yerimbetov K. et al. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis // Med. Health Sci. J. 2011. Vol. 5, N 1. P. 84–87.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

- A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A17. Туберкулез нервной системы
- A18. Туберкулез других органов, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A19. Милиарный туберкулез
- P37.0. Врожденный туберкулез

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить тактику лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой развития туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам является:

- проведение адекватной по длительности и набору препаратов, контролируемой непрерывной химиотерапии туберкулеза с учетом спектра ЛУ возбудителя;
- предупреждение развития и своевременное купирование побочных реакций на фоне химиотерапии для обеспечения непрерывного курса лечения;
- применение качественных противотуберкулезных препаратов;
- осуществление психосоциальной поддержки пациента и формирование у него приверженности к терапии.

СКРИНИНГ

Скрининг туберкулеза с ШЛУ может осуществляться при исследовании ЛУ к препаратам основного и резервного ряда всех выявленных клинических штаммов МБТ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Официальная классификация туберкулеза с ШЛУ МБТ отсутствует, однако некоторые эксперты выделяют тотальную ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам.

ДИАГНОСТИКА

Верифицировать диагноз туберкулеза с ШЛУ МБТ возможно только с применением методов лабораторной диагностики [11, 16, 21, 22, 28] (*уровень В*).

При лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ в течение длительного времени используются комбинации химиопрепаратов, достоверных данных о безопасности которых до настоящего времени не получено. Кроме того, более чем в 50% случаев пациенты с туберкулезом с ШЛУ МБТ отягощены соматическими, психическими, привычными интоксикациями и отличаются особенностями поведения с пониженной мотивацией к лечению. В связи с этим перед началом и в течение всего курса комплексного лечения необходимо проводить тщательное мониторирование специфического процесса, переносимости терапии и фоновых заболеваний, что требует использования всех указанных выше методов диагностики.

Соблюдаются принятые во фтизиатрии принципы диагностики туберкулеза (см. *клинические рекомендации по диагностике туберкулеза без бактериовыделения*). Ключевым методом в постановке диагноза туберкулеза, вызванного микобактериями с **широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам**, является бактериологический. Особенности клинической симптоматики, рентгенологических изменений не отмечается.

Лабораторная диагностика

Проводится определение ЛЧ МБТ на жидкой и плотных питательных средах [7, 11, 16].

Факт ШЛУ МБТ устанавливается на основании микробиологического исследования и определения спектра фенотипической ЛУ МБТ. Для определения мутаций МБТ, ассоциируемых с лекарственной устойчивостью к изониазиду (гены *katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампицину (ген *rpoB*), фторхинолонам (гены *gyrA* и *gyrB*), аминогликозидам (гены *rrs* и *eis*), этамбутолу (ген *emb*), используются также МГМ (см. приложение 1) [7, 20, 35] (*уровень В*).

Подбор комбинации препаратов проводится индивидуально с учетом ЛУ МБТ после получения результатов лабораторной диагностики [5, 15, 17, 20] — *уровень доказательности В, сила рекомендации В*.

Адекватный режим должен включать не менее четырех препаратов, к которым сохранена ЛЧ микобактерий [11, 16, 20], — *уровень доказательности С, сила рекомендации С*.

Диагноз туберкулеза, вызванного микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, является доказанным при обнаружении МБТ с соответствующим спектром фенотипической устойчивости и/или при выявлении соответствующего набора мутаций молекулярно-генетическим исследованием [7, 11, 16, 20, 35] (*уровень В*).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Интенсивная фаза химиотерапии

При туберкулезе с ШЛУ МБТ интенсивная фаза химиотерапии должна продолжаться до получения четырех отрицательных результатов посева мокроты на жидких и/или твердых средах с интервалом в 4 нед. Минимальная продолжительность интенсивной фазы химиотерапии должна составлять не менее 6 мес. Максимальная длительность фазы интенсивной химиотерапии определяется решением ВК медицинской организации, рекомендуется продолжать ее и после получения четырех отрицательных посевов при продолжающейся положительной рентгенологической динамике.

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

Фаза продолжения терапии

Фаза продолжения составляет не менее 12 (около 360 суточных доз) — 16 (около 480 суточных доз) мес и включать не менее четырех препаратов.

Общая длительность лечения

Общая продолжительность лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ должна составлять не менее 18 (около 540 суточных доз) — 24 (около 720 суточных доз) мес [4, 15, 20], в зависимости от распространенности поражения, формирующихся в ходе инволюции специфического процесса изменений, наличия сопутствующих заболеваний, проведенного хирургического лечения.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

В лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ применяют противотуберкулезные препараты первого ряда — основные; противотуберкулезные пре-

параты второго ряда — резервные; новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат), препараты третьего ряда.

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные)

При туберкулезе с ШЛУ МБТ возможно применение пипразинамида и этамбутола при сохранении к ним чувствительности МБТ — *уровень доказательности В, сила рекомендации В*.

В настоящее время устойчивость МБТ к пипразинамиду можно определить только на жидких средах. Если такая возможность в учреждении отсутствует, то пипразинамид рекомендуется назначать в обязательном порядке в течение всего курса лечения.

Препараты основного ряда следует назначать в максимально переносимых дозировках — *уровень доказательности С, сила рекомендации С*.

Препараты второго ряда (резервные) и новые противотуберкулезные препараты

К противотуберкулезным препаратам второго ряда (резервным), рекомендованным для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ, относят инъекционные аминогликозиды (канамицин, амикацин, капреомицин), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), протионамид и этионамид, циклосерин и теризидон, аминосалициловую кислоту (ПАСК*). Новые противотуберкулезные препараты: тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат [3, 5, 9, 10, 21, 24, 32], бедаквилин [2, 14, 33].

В схеме химиотерапии туберкулеза с ШЛУ МБТ рекомендуется применение левофлоксацина при сохранении чувствительности, при получении данных о ЛУ к левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин [14, 20, 28] (*уровень С*).

Однако моксифлоксацин имеет больший эффект *Q–T*-пролонгации, чем левофлоксацин [23, 29, 35]. Необходим дополнительный мониторинг и ЭКГ-контроль. Применение левофлоксацина при туберкулезе с ШЛУ МБТ рекомендовано в повышенных до 1,0 г в сутки дозах.

Включение циклосерина/теризидона и аминосалициловой кислоты в схему лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ возбудителя и их переносимости [14, 16, 20, 35] (*уровень С*).

Сочетанное назначение этионамида (протионамида) и аминосалициловой кислоты (ПАСК*) сопровождается частыми побочными реакциями со стороны ЖКТ и эндокринной системы.

Циклосерин и аминосалициловая кислота (ПАСК*) не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

Новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат) применяют в схеме лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ.

Бедаквилин или тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат назначаются при условии доказанной чувствительности как минимум к двум противотуберкулезным препаратам, включенным в режим терапии. При прочих условиях назначение данных препаратов является недопустимым. Препараты применяются в течение 6 (около 180 суточных доз) мес [4, 14, 33]. По решению ВК продолжительность лечения бедаквилином или тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом (Перхлозон[®]) может быть увеличена.

Бедаквилин и моксифлоксацин назначаются с осторожностью из-за высокого риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, под контролем кардиолога [2, 33]. Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон[®]) назначается с контролем уровня гормонов щитовидной железы под наблюдением эндокринолога [5].

Препараты третьего ряда с антимикобактериальным действием

Препараты третьего ряда — линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, кларитромицин/азитромицин, имипенем + циластатин, меропенем — назначаются по решению ВК при невозможности составить или реализовать как минимум пятикомпонентную схему химиотерапии из наиболее эффективных препаратов.

Порядок включения противотуберкулезных препаратов должен быть следующим.

1. Препараты первого ряда (пиразинамид и этамбутол) при условии сохранения к ним чувствительности МБТ.

2. Полипептид (капреомицин) при условии сохранения к нему чувствительности.

3. Препарат из группы фторхинолонов; возможно назначение левофлоксацина в повышенной дозировке, моксифлоксацина. Предпочтение должно отдаваться моксифлоксацину, даже при получении сведений о фенотипической устойчивости к нему.

4. Бедаквилин или тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон[®]).

5. Циклосерин или теризидон обязательно при отсутствии противопоказаний.

6. Протионамид (этионамид) при условии сохранения к нему чувствительности.

7. Аминосалициловая кислота при условии сохранения к ней чувствительности.

8. Антимикобактериальные препараты широкого спектра действия: линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, кларитромицин/азитромицин, имипенем + циластатин, меропенем.

Наиболее эффективной в настоящее время можно считать следующую схему химиотерапии: *бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин/теризидон* с добавлением при доказанной или достоверно

предполагаемой чувствительности МБТ последовательно следующих препаратов: *канамицина/амикацина/капреомицина, пиразинамида, про-тионамида, этамбутола, аминосалициловой кислоты*.

Включение противотуберкулезного препарата *тиоуреидоиминометил-пиридиния перхлората (Перхлозона²)* в интенсивную фазу целесообразно при невозможности обеспечить пятикомпонентный режим химиотерапии. Данные о взаимодействии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона²) с бедаквилином, линезолидом и моксифлоксацином пока не опубликованы, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за пациентами на всех этапах лечения с мониторингом функций состояния эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

При невозможности составить или реализовать как минимум пятикомпонентную схему химиотерапии из наиболее эффективных препаратов целесообразно включение амоксициллина + клавулановой кислоты², кларитромицина³/азитромицина, имипенема + циластатина или меропенема, изониазида в высоких дозах (не менее 0,9 г в сутки в один прием) (*уровень С*).

В случае туберкулеза с тотальной лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам предлагается так называемая терапия спасения, что подразумевает применение препаратов с антимикобактериальной активностью, не имеющих в инструкции показаний для лечения туберкулеза.

При плановом хирургическом лечении должна быть продолжена либо возобновлена интенсивная фаза химиотерапии на срок не менее 2 мес (8 нед) [30] (*уровень D*).

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

Решение о назначении пациенту комбинации препаратов принимает ВК медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Препараты, не имеющие регистрации в РФ как противотуберкулезные, могут быть включены в схему химиотерапии по решению ВК противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям. Решение о продлении длительности применения лекарственных препаратов свыше срока, указанного в инструкции, оформляется решением ВК.

² Рекомендуется использовать в сочетании с меропенемом (Hugonnet J.E., Tremblay L.W., Boshoff H.I., Barry C.E. 3 rd et al. Meropenem — clavulanate is effective against extensively drug-resistant *M. tuberculosis* // Science. 2009. Vol. 323. P. 1215–1218).

³ Целесообразно назначение в комплексе с этамбутолом, пиразинамидом (Cavalieri S.J., Biehle J.R., Sanders W.E. Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculosis drugs against multidrug-resistant *M. tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39. P. 1542–1545; Mor N., Esfandiari A. Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against *M. tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. Vol. 41. P. 2035–2036).

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначаются с учетом возраста и веса пациента (см. приложение 3);
- прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю — в фазе продолжения;
- пиразинамид, этамбутол и фторхинолоны необходимо применять 1 раз в день;
- этионамид/протионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон*) принимаются несколькими дозами в течение дня с целью уменьшения побочных реакций;
- введение этионамида/протионамида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона*) возможно в течение 2 нед;
- инъекционные препараты могут применяться 5–7 раз в неделю ежедневно. Доза препаратов не разделяется в течение дня. При развитии побочных реакций возможен перевод на введение препарата 3 раза в неделю, желательно после прекращения бактериовыделения по результатам бактериологического исследования.

В детском и подростковом возрасте препараты могут назначаться по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка / законного представителя [12].

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

Выбор организационной формы лечения больного туберкулезом с ШЛУ МБТ осуществляют на общих основаниях.

Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в особых ситуациях*Особенности лечения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией*

При коинфекции ВИЧ/туберкулез имеет место взаимоотягощение туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в связи с чем пациенты более склонны к рецидивированию туберкулеза, что требует более длительных сроков лечения. Следующим затрудняющим лечение обстоятельством является сочетание противотуберкулезных препаратов и АРВТ.

Длительность лечения не менее 24 мес [15].

Противовирусная терапия назначается и контролируется врачом-инфекционистом в соответствии с рекомендациями Российского национального общества инфекционистов и ВОЗ.

АРВТ рекомендуется пациентам при коинфекции ВИЧ/туберкулез с ШЛУ МБТ, нуждающимся в лечении препаратами второго ряда, при уровне CD4⁺ клеток менее 500 кл/мкл [15, 20] (*уровень D*).

АРВТ рекомендуется начинать как можно раньше после начала противотуберкулезной терапии (в первые 8 нед) [18] (*уровень D*). В настоя-

щее время не выработан единый подход к назначению АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Особенности ведения пациентов с почечной недостаточностью

В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (см. приложение 5) [5].

Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии должен быть более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3:00, в связи с усилением гипогликемического действия антидиабетических препаратов, особенно в ночное время [5] — *сила рекомендации С*.

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно).

Особенности лечения на фоне беременности

Беременность не является противопоказанием для лечения активно-го туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности.

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, пипразинамид, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда [5] (*уровень С*).

Принципы ведения беременности и послеродового периода у женщин, больных туберкулезом, являются стандартными (см. *клинические рекомендации по лечению туберкулеза с сохраненной ЛЧ МБТ*).

Особенности ведения пациентов с печеночной недостаточностью

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пипразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов [7] (*уровень С*).

Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Особенности ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо прочесть одновременно от язвенной болезни и туберкулеза (*уровень D*).

Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат, салицилаты висмута.

Особенности ведения пациентов с эндокринной патологией

Пациентам с патологией щитовидной железы не следует назначать тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон[®]) [6] (*уровень D*).

При возникновении эндокринологических нарушений назначается корригирующая терапия под контролем эндокринолога.

Определение уровня тиреотропного гормона проводят 1 раз в месяц при назначении тиауреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон[®]), каждые шесть месяцев при назначении протинамида и/или аминокислоты

Особенности ведения пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью

Пациентам с кардиологическими нарушениями, хронической сердечной патологией и при удлинении интервала $Q-T$ более 450 мсек не следует назначать бета-блокаторы. С осторожностью назначают моксифлоксацин [2, 33] (*уровень B*). Препараты назначают под контролем ЭКГ.

Особенности ведения пациентов на фоне судорожных состояний

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя назначать циклосерин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Особенности ведения пациентов с психическими нарушениями

Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза пациентам с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром — *сила рекомендации C*.

Особенности ведения пациентов с наркотической зависимостью

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и наркотической зависимостью проводят с большой осторожностью совместно с наркологом. Препарат потенцирует действие алкоголя.

Особенности ведения пациентов с никотиновой зависимостью

Никотиновая зависимость усугубляет течение и риск развития туберкулеза. Более выражены симптомы интоксикации [35].

Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначают вариниклин, табекс или никотинозаместительную терапию по показаниям — **сила рекомендации С**.

Когнитивно-поведенческая терапия проводится посредством телефонных консультаций специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога [35] (**уровень С**).

Особенности ведения пациентов пожилого возраста (60 лет и более)

Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии — **сила рекомендации С**.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение туберкулеза занимает важное место в комплексной терапии и является ее компонентом [19, 22, 27, 30].

Международный консенсус предполагает оптимальные сроки проведения хирургического лечения при туберкулезе с ШЛУ МБТ на 6–8-м мес адекватной контролируемой терапии [30] (**уровень D**).

Соблюдаются основные принципы терапии с учетом результатов ЛУ возбудителя [4, 14, 20] (уровень D).

Рекомендуемая общая длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12–18 мес [29, 30] (**уровень D**).

Паллиативная медицинская помощь

В настоящее время в РФ опыт применения паллиативной терапии весьма ограничен. Нет единого мнения экспертов о необходимости применения паллиативной терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ у взрослых. Вопрос о назначении паллиативной терапии в детском возрасте в настоящее время не обсуждается.

В вопросе назначения паллиативной терапии возможно опираться только на опыт экспертов ВОЗ и на международные публикации [8, 23, 25].

По определению, данному Всемирной организацией здравоохранения в 2002 г., паллиативная помощь — это «подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и членов их семей, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению и точной оценке возникающих проблем и проведению адекватных лечебных вмешательств (при болевом синдроме и других расстройствах жизнедеятельности), а также оказанию психосоциальной и моральной поддержки».

Группа экспертов ВОЗ в области паллиативной помощи и туберкулеза с МЛУ/ ШЛУ МБТ в Женеве (2012 г.) приняли основные принципы назначения паллиативной терапии [23]:

1. Принять предложение о назначении паллиативной помощи для физических лиц (взрослых и детей), больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, является законным правом человека.

2. Паллиативная терапия является неотъемлемой составляющей обеспечения ухода за отдельными лицами (взрослыми и детьми) с тяжелыми формами туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, где бы в мире они ни получили лечение.

3. Паллиативная помощь может оказываться с момента выявления МЛУ/ШЛУ МБТ и постановки диагноза до конца жизни пациента. Проблемы, с которыми сталкиваются пациенты и их семьи, охватывают психологические, социальные и духовные аспекты.

4. Паллиативная медицинская помощь должна оказываться больным с наиболее тяжелыми формами туберкулеза с МЛУ/ШЛУ при невозможности их излечения, т.е. прекращения бактериовыделения и закрытия полостей деструкции, в том числе хирургическим методом в случае жизнеугрожающего состояния и до конца жизни.

Паллиативная помощь направлена на:

- адекватное обезболивание, ослабление боли, дыхательной недостаточности и других мучительных симптомов;
- улучшение качества жизни пациента и оказание позитивного влияния на течение заболевания туберкулезом;
- поддержку близких больного и призвана помочь им справляться с трагической ситуацией, при необходимости — с применением психологического консультирования после смерти больного;
- решение социальных, юридических и этических вопросов, которые возникают в связи с тяжелой болезнью и приближением смерти человека;
- удовлетворение духовных потребностей больного и его близких;
- уменьшение риска заражения членов семьи больного, персонала и зоокоммунального распространения неизлечимых форм туберкулеза;
- выработка отношения к смерти как к закономерному этапу пути человека.

Паллиативная помощь включает:

- проведение диагностических мероприятий, необходимых для максимально точной оценки характера клинических осложнений, вызывающих страдания больного, и их адекватного лечения;

- психологическую и моральную поддержку, направленную на помощь больному сохранить максимально возможную жизненную активность до последнего дня.

(В настоящее время для обсуждения в журнале «Медицинский альянс» опубликован проект клинических рекомендаций («Оказание паллиативной помощи больным туберкулезом» / Г.С. Баласанянц, В.Б. Галкин, С.В. Рудой, А.С. Асеев, А.В. Карпов. — 2014. — №4. — С. 31–43). Планируются утверждение и публикация соответствующих клинических рекомендаций.)

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении набора препаратов (менее четырех достоверно действующих), суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения;
- игнорировать патогенетическую терапию, лечение сопутствующей патологии, предотвращение НПР;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости; это должно быть последним, а не первым этапом отмены НПР;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии [1, 26].

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Данные рекомендации позволяют проводить лечение туберкулеза любых локализаций с учетом данных ЛЧ возбудителя.

Предлагается применение комплексного подхода в лечении туберкулеза с применением комбинации препаратов, патогенетической терапии, хирургических методов лечения и учетом психосоциального статуса пациента.

Рекомендации дают новые сведения о применении и коррекции НПП при лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ новыми противотуберкулезными препаратами (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом, бедаквилином).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режимов химиотерапии // Пробл. туб. и болезней легких. 2007. № 3. С. 46–64.
2. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Бедаквилин — новый противотуберкулезный препарат // Туб. и социально значимые забол. 2014. № 1–2. С. 44–51.
3. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1994. 39 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых : клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2013. 46 с. URL: www.nasph.ru.
5. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата перхлорон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.]. // Мед. альянс. 2013. № 2. С. 69–81.
6. Мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлорона) / Чернохаева И.В. [и др.] // Мед. альянс. 2014. № 2. С. 59–65.
7. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких / Журавлев В.Ю. и [и др.] / Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 2010. № 3. С. 77–81.
8. Пособие по паллиативной медицине. Развитие паллиативной помощи в районах с ограниченными ресурсами / Бонд Ч., Лэви В., Вулдридж Р. СПб., 2008. 77 с.
9. Пат. RU №1621449 Перхлорат-4-тиоуреидоиминометилпиридиния, обладающий туберкулостатической активностью / В.Н. Елохина, А.Е. Александрова, А.С. Нахманович, Р.А. Щеголева, Р.А. Карнаухова, Т.И. Виноградова, И.Д. Калихман (гос. рег. 25.10.1993).
10. Пат. RU №2423977 Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гушин, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, Г.А. Батюнин, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, А.В. Малыгин (Заявка 2010115705/15, 20.04.2010; Опубликовано 20.07.2011).
11. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Мед. альянс. 2012. № 1. С. 5–38.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / под рук. В.А. Аксеновой. М., 2014. 26 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.

14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. М., 2014. 26 с. URL: <http://roftb.ru>.

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. М., 2014. 37 с. URL: <http://roftb.ru>.

16. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015. 36 с. URL: <http://roftb.ru>.

17. Akcakır Y. Correlates of Treatment Outcomes of Multidrugresistant Tuberculosis (MDR-TB): a Systematic Review and Meta-Analysis. Montreal : McGill University, 2010.

18. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach. 2010 Revision. Geneva : WHO, 2010.

19. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / Gegia M. [et al.] // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16, N 5. P. e391–e396.

20. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 2014. 448 p.

21. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) in clinic / Pavlova M. [et al.] // Int. J. Curr. Res. 2015. Vol. 7, Issue 04. P. 14501–14505. URL: www.journaljournalcra.com.

22. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. Vol. 18, N 3. P. 241–245.

23. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB // J. Tuberculosis and Lung Disease. — 2012. — Vol. 16. — N 6. — P. 712–713 <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0267>

24. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis / Moadebi S. [et al.] // Drugs 2007. Vol. 67, N 1. P. 2077–2099.

25. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone // Int. J. Antimicrob. Agents. 2015 Apr. 3. Vol. 45, N 4. P. 430–433.

26. HPCA. Guidelines for Providing Palliative Care to Patients with Tuberculosis. South Africa : Hospice Palliative Care Association, 2011. P. 1–141.

27. Impakt of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia // Tuberculosis. 2008. Vol. 88. P. 495–502.

28. Pontali E. et al. Rediscovering high technology from the past: thoracic surgery is back on track for multidrug-resistant tuberculosis // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012. Vol. 10, N 10. P. 1109–1115.

29. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes / Falzon D. et al. // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42, N 1. P. 156–168.

30. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis/ Kempker R.R. [et al.] // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12, N 2. P. 157–166.

31. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / Yablonski P. [et al.] // European Respiratory Society Monograph. 2013. Vol. 61, N 1. Ch. 3. P. 20–36.

32. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis / Van Deun A. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. P. 684–692.

33. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon)/ Chernokhaeva I. [et al.] // *Int. J. Tech. Res. Appl.* 2015. Vol. 3, Issue 03. P. 59–62. URL: www.ijtra.com.

34. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva : World Health Organization, 2013. 60 p.

35. Underner M., Perriot J. Smoking and tuberculosis// *Presse Med.* 2012. Vol. 41, N 12. P. 1171–1180.

36. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / Falzon D. [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. P. 516–528.

ОКАЗАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ

- Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Код Z21 относится к классу 21 МКБ-10 «Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения», группе «Потенциальная опасность для здоровья, связанная с инфекционными болезнями».

- B20–B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

Относится к классу 1 МКБ-10 «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни».

- B20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции
- B20.7 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций
- A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A17 Туберкулез нервной системы
- A18 Туберкулез других органов, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A19 Милиарный туберкулез

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Успехи широкого применения АРВТ, достигнутые в последние десятилетия и положительно влияющие на продолжительность и качество жизни людей, живущих с ВИЧ, нивелируются высокой распространенностью туберкулеза среди этой популяции. По оценкам ВОЗ, в мире в 2013 г. из 9 млн зарегистрированных случаев туберкулеза 1,1 млн были выявлены у ЛЖВ, из них 360 тыс. человек умерли от туберкулеза [1]. В Российской Федерации число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 2014 г. достигло 37 698 человек, из них умерли 8625, в том числе от туберкулеза — 6685 больных. В ряде территорий (Санкт-Петербург, Оренбургская, Свердловская, Кемеровская области) удельный вес пациентов с ВИЧ-инфекцией в структуре заболеваемости туберкулезом перевалил за 30% [2]. ВИЧ-серопозитивные люди заболе-

вают туберкулезом в 20–30 раз чаще, чем ВИЧ-отрицательные [3]. Между тем в нашей стране подходы к оказанию противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ, не имеют четких стандартов, нет единства в принципах организации, профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у этой категории населения. Такая ситуация требует разработки клинических рекомендаций, комплексно затрагивающих все стороны противотуберкулезной помощи, оказываемой ЛЖВ.

Цель клинических рекомендаций — представить основные положения в организации противотуберкулезной помощи, профилактике, диагностике и лечении туберкулеза и других вторичных и оппортунистических инфекций у ЛЖВ.

Область применения — медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению, специализированную и высокотехнологичную помощь больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ПОМОЩЬ, ОКАЗЫВАЕМАЯ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ

Административная, экономическая, методологическая и другая разобщенность деятельности противотуберкулезных организаций, Центров СПИД, пенитенциарного сектора, наркологической службы, общественных организаций и других заинтересованных сторон значительно затрудняет успешность борьбы с распространением сочетанной эпидемии туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Ключ к улучшению ситуации — интеграция помощи больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

1. Усиление интеграции и преемственности заинтересованных сторон

1.1. Создание и укрепление Межведомственного координационного совета по противодействию распространения эпидемии ТБ/ВИЧ на всех административно-территориальных уровнях (районном, городском, волостном, региональном, окружном и федеральном) в составе ключевых представителей противотуберкулезной службы, Центров СПИД, пенитенциарного сектора, наркологических и социальных структур, общественных организаций и других заинтересованных сторон. МКС владеет информацией об эпидемической ситуации в территории, планирует, внедряет, осуществляет мониторинг и оценивает эффективность совместных мероприятий по борьбе с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ (*сильная рекомендация*) [4, 5].

1.2. Назначение приказом Министерства или Комитета по здравоохранению регионального координатора по вопросам сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (врач-инфекционист или врач-фтизиатр, предпочтительно из руководящего звена) с определенными полномочиями и функциональными обязанностями (*сильная рекомендация*).

1.3. Улучшение преемственности в работе с больными туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией между противотуберкулезными органи-

зациями гражданского и пенитенциарного секторов путем создания совместной врачебно-экспертной комиссии на региональном уровне, своевременным (за 6 мес до освобождения) информированием областных противотуберкулезных структур и Центров СПИД о пациенте с предполагаемым проживанием в данной территории после освобождения и др. (*сильная рекомендация, В*).

1.4. Усиление роли общественных организаций (гражданские общества и затронутые сообщества) в противодействии распространению эпидемии сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Имея глубокие знания и представления о социально-медицинских и психологических проблемах наиболее труднодоступной категории населения (наркопотребители, работники секс-индустрии, мигранты и пр.), общественные организации привнесут реальную помощь в выявлении и контроле лечения ТБ среди уязвимых групп. Необходимо признать их как полноценных партнеров и активно включать в процесс планирования и внедрения всех мероприятий по борьбе с эпидемией туберкулеза с сочетанием ВИЧ-инфекции в территориях (*сильная рекомендация, А*) [6].

1.5. Приоритетное кадровое обеспечение и непрерывные перекрестные обучения медицинских и других сотрудников противотуберкулезных организаций, Центров СПИД, наркологической службы, общественных организаций и других заинтересованных сторон по проблемам сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, В*).

1.6. Оценка эпидемической ситуации по сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, обеспечение системы контроля (индикаторы) и мониторинг эффективности совместных мероприятий по борьбе с сочетанной инфекцией в территории [5]. Ответственное лицо — региональный координатор по проблемам туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (*сильная рекомендация, В*).

2. Снижение бремени туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ

2.1. Усиление роли Центров СПИД, территориальных кабинетов инфекционного заболевания в выявлении и профилактике туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ. В региональных Центрах СПИД необходим кабинет по скринингу ТБ [7] с должностью врача-фтизиатра из расчета на 500 000 жителей: при пораженности населения ВИЧ-инфекцией от 1–5% — 1,0 врачебная ставка, свыше 5% — 2,0 врачебные ставки (*сильная рекомендация, С*).

2.2. Обеспечение инфекционного контроля туберкулеза в медицинских организациях с пребыванием ЛЖВ [3, 5, 8].

2.3. Раннее начало высококачественной антиретровирусной терапии [3, 5, 8, 9].

3. Снижение бремени ВИЧ-инфекции у больных с предполагаемым и диагностированным туберкулезом

3.1. Тестирование на ВИЧ-инфекцию с проведением до- и послетестовой (при положительном результате) консультации больных с предпола-

гаемым и впервые диагностированным туберкулезом и больных с рецидивом, прогрессированием и торпидным течением туберкулезного процесса на фоне адекватной этиотропной терапии (*сильная рекомендация, В*).

3.2. Наличие кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в региональной противотуберкулезной организации в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденным приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н (приложение 11) [10]. При этом диспансерное наблюдение больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в противотуберкулезном учреждении предпочтительно осуществлять по участковому принципу (*условная рекомендация, С*).

3.3. Наличие отделения в региональной противотуберкулезной организации для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденным МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н (приложение 13) [10]. При этом размещение больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в стационаре должно соответствовать требованиям инфекционного контроля туберкулеза в медицинской организации (*сильная рекомендация, А*).

3.4. Проведение профилактических мероприятий по ВИЧ-инфекции среди больных с предполагаемым и диагностированным туберкулезом [3, 5, 8, 9].

3.5. Проведение профилактики ко-тримоксазолом у больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции [5, 8, 9, 11].

3.6. Проведение антиретровирусной терапии у пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции [3, 5, 8, 9].

ПРОФИЛАКТИКА

Для снижения бремени туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, проводится комплекс профилактических мероприятий, включающий:

- химиопрофилактику туберкулеза и других инфекционных заболеваний у ЛЖВ;
- интенсивное выявление туберкулеза среди ЛЖВ;
- инфекционный контроль туберкулеза в медицинских организациях с пребыванием ЛЖВ (см. «Профилактика нозокомиальной туберкулезной инфекции...»);
- раннее начало высококачественной АРВТ [3, 5, 8, 9].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЖВ

1. Показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза

1.1. Химиопрофилактика ТБ предлагается взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, после полного исключения у них активного туберкулезного процесса, предположенного на основании клинического синдрома (*повышение температуры, потеря массы тела, ночная потливость и кашель*) [3, 12] (*сильная рекомендация, В*) и по результатам лабораторных и лучевых методов обследования на ТБ (см. раздел «Выявление ту-

беркулеза...») [13]. Алгоритм назначения химиопрофилактики туберкулеза представлен в приложении 7.

1.2. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны получать химиопрофилактику туберкулеза независимо от уровня иммуносупрессии, приема АРВТ, излечения от туберкулеза, наличия беременности и результатов реакции на кожные туберкулиновые пробы [11] (*сильная рекомендация, А*). При этом абсолютными показаниями для назначения химиопрофилактики ТБ являются (*сильная рекомендация, В*):

- иммуносупрессия ($CD4^+$ -лимфоциты менее 350 кл/мкл);
- контакт с источником туберкулезной инфекции, в том числе контактными лицам из очага смерти, ХП рекомендовано провести однократно, если она не проводилась в ходе существования контакта в период от 0 до 3 лет после выявления очага;
- *положительная реакция* на специфические кожные и иммунологические тесты (в том числе IGRA) независимо от степени иммуносупрессии;
- туберкулез в прошлом, включая спонтанно излеченный процесс и независимо от давности снятия с диспансерного учета;
- освобожденные из МЛС в течение последних 3 лет и лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

2. Режимы химиопрофилактики туберкулеза

2.1. Людям, живущим с ВИЧ, назначаются различные режимы химиопрофилактики туберкулеза. При этом предпочтение отдается изониазиду (0,5–10 мг на 1 кг массы тела) продолжительностью не менее 6 мес, так как эффективность различных комбинаций противотуберкулезных препаратов оказалась равной эффективности монотерапии изониазидом, но последняя имеет меньше нежелательных явлений [3, 14] (*сильная рекомендация, В*).

2.2. Прием изониазида ЛЖВ не повышает риск развития туберкулеза, устойчивого к препарату. Следовательно, опасения относительно развития устойчивости к изониазиду не должны быть препятствием для предоставления профилактического лечения изониазидом (*сильная рекомендация, В*) [3, 15].

2.3. Наряду с применением монотерапии изониазидом предлагаются другие альтернативные режимы химиопрофилактики ТБ среди ЛЖВ (табл. 1):

- комбинация изониазида 0,3 г/сут и пипразинамида 1,5 г/сут с продолжительностью не менее 3 мес [7] (*сильная рекомендация, В*);
- сочетание изониазида 0,6 г/сут и этамбутола 1,2 г/сут в течение 3 мес с продолжением приема изониазида 0,6 г/сут до 6 мес [16–18] (*условная рекомендация, В*);
- комбинация изониазида 5 мг/кг и рифампицина/рифабутина 10/5–7 мг/кг в течение 3 мес [19] (*условная рекомендация, В*). При выборе данного режима химиопрофилактики ТБ необходимо учитывать уровень распространенности МЛУ/ШЛУ ТБ в территории.

Все указанные режимы химиопрофилактики ТБ проводятся на фоне приема пиридоксина гидрохлорида (витамин B_6) в дозе 25 мг/кг и гепатопротекторов.

Таблица 1. Режимы химиопрофилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ

| Противотуберкулезные препараты | Дозировка | Длительность |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Изониазид | 5–10 мг/кг | Не менее 6 мес |
| Изониазид + пиразинамид | 0,3 г/сут + 1,5 г/сут | 3 мес |
| Изониазид + этамбутол и изониазид | 0,3 г/сут + 1,2 г/сут и 0,6 г/сут | 3 мес и + 3 мес |
| Изониазид+ рифампицин/рифабутин | 5 мг/кг + 10/5–7 мг/кг | 3 мес |

2.4. Продолжительность химиопрофилактики ТБ у людей, живущих с ВИЧ, зависит от уровня иммуносупрессии (до достижения числа CD4⁺-лимфоцитов до 350 кл/мкл), сохранения факторов риска (продолжительность контакта с источником туберкулезной инфекции и пр.). В таких случаях как альтернативу пожизненного приема препарата назначают изониазид (5 мг/кг) с профилактической целью до 36 мес [3, 20] (*условная рекомендация, В*).

2.5. Периодичность назначения химиопрофилактики туберкулеза — минимально через 2 года после завершения предыдущего курса. При возникновении новых показаний (контакт с источником туберкулеза, снижение количества CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл и пр.) периодичность специфической профилактики определяется индивидуально в зависимости от давности предыдущих курсов (*сильная рекомендация, С*).

2.6. Взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, с доказанным контактом с источником туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ назначается строго контролируемая химиопрофилактика антибиотиком фторхинолонового ряда (левофлоксацин 500 мг/сут, моксифлоксацин 400 мг/сут) в комбинации с этамбутолом 1,2 г/сут или пиразинамидом 1,5 г/сут, продолжительностью не менее 6 мес [21, 22] (*условная рекомендация, В*).

3. Организация проведения химиопрофилактики туберкулеза у ЛЖВ

3.1. Химиопрофилактика туберкулеза назначается врачом-фтизиатром скрининг-кабинета в Центре СПИД или обученным врачом-инфекционистом в районах. Для оценки переносимости ПТП выдаются пациенту вначале на 10 дней, далее на 1 мес, составляются перечень выданных лекарств и их количество, по которым пациент отчитывается врачу по истечении месячного срока. Ежемесячно проводится исследование на печеночные пробы (АЛТ, АСТ, билирубин), клинический анализ крови, регистрируются нежелательные явления при приеме ПТП, при их выраженности врач прекращает или производит замену режима химиопрофилактики туберкулеза (*сильная рекомендация, С*) [7].

3.2. Получающие химиопрофилактику ТБ взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, берутся на диспансерный учет в Центре СПИД врачом-фтизиатром скрининг-кабинета или ответственным врачом-инфекциони-

стом, маркируется их амбулаторная карта, фиксируется посещение врача, учитывается число завершивших лечение и проводится ретроспективная оценка эффективности профилактического приема ПТП (минимально через 2 года после завершения курса химиопрофилактики). Такой мониторинг возлагается на врача, ответственного за назначение химиопрофилактики ТБ, и на регионального координатора по проблемам сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, С*).

3.3. Для повышения приверженности к химиопрофилактике ТБ у ЛЖВ привлекаются психолог и социальные работники Центра СПИД (*сильная рекомендация, В*).

4. Противопоказания для назначения химиопрофилактики туберкулеза у ЛЖВ

4.1. Немедленно прекращается химиопрофилактика туберкулеза у ЛЖВ при предположении и диагностике активного туберкулезного процесса. Такой пациент подлежит углубленному обследованию и лечению ТБ [7] (*сильная рекомендация, В*).

4.2. Не назначается химиопрофилактика туберкулеза ЛЖВ при острых и хронических гепатитах с высокой активностью (*АЛТ и АСТ превышают нормы в 5–7 раз*), с симптомами поражения центральной и периферической нервной системы [3, 8].

ПРОФИЛАКТИКА ДРУГИХ ВТОРИЧНЫХ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

1. В целях профилактики пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза и бактериальных инфекций всем больным туберкулезом с сочетанием ВИЧ-инфекции, независимо от количества $CD4^+$ -лимфоцитов, назначают ко-тримоксазол (бисептол) в дозе 960 мг 1 раз в день¹ (*сильная рекомендация, А*) [3, 23]. «По окончании лечения ТБ у всех людей с ТБ и ВИЧ-инфекцией необходимо решить вопрос о прекращении профилактического применения ко-тримоксазола: прекратить прием ко-тримоксазола можно у людей с числом лимфоцитов $CD4^+$ более 200 клеток/мкл в течение более 3 мес после начала АРТ» [3].

2. Всех больных с сочетанной инфекцией с выраженным снижением количества $CD4^+$ -лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл) необходимо обследовать на содержание в крови ДНК ЦМВ (методом ПЦР). Обнаружение в клетках крови больного ДНК ЦМВ в концентрации менее $2 \lg$ ген/мл $\times 10^5$ лейкоцитов в крови или в плазме крови (менее 10^3 копий/мл) при отсутствии клинических проявлений позволяет установить диагноз активной ЦМВ-инфекции и назначить профилактический прием валганцикловира в дозе 900 мг/сут в течение не менее 1 мес с повторным исследованием крови на ДНК ЦМВ. Отсутствие в крови

¹ Противопоказания назначения профилактического лечения ко-тримоксазолом: синдром Стивенса–Джонсона, тяжелые заболевания печени, почек, тяжелая анемия, тяжелая панцитопения, сильная аллергия на сульфаниламидные препараты.

ДНК ЦМВ при повторном исследовании позволяет отменить профилактический прием валганцикловира. В дальнейшем определение содержания ДНК ЦМВ в крови больного следует проводить ежемесячно, пока количество CD4⁺-лимфоцитов не превысит 200 клеток/мкл (*условная рекомендация, С*).

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЖВ

Выявление туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, регулируются общими нормативными документами МЗ РФ.

1. Организация и кратность обследования ЛЖВ на туберкулез

1.1. «Выявление больных туберкулезом осуществляется врачами всех специальностей, средними медицинскими работниками медицинских и оздоровительных организаций...» [24]. В Центрах СПИД и кабинетах инфекционных заболеваний функция по выявлению туберкулеза среди ЛЖВ возлагается на врача-фтизиатра скрининг-кабинета и доверенных врачей-инфекционистов (*сильная рекомендация, В*).

1.2. «Медицинской организацией, осуществляющей профилактические обследования в целях раннего выявления туберкулеза, составляется годовой план проведения профилактических обследований ...» на туберкулез [24]. В Центрах СПИД врачом-фтизиатром скрининг-кабинета и/или ответственным врачом-инфекционистом в районе определяется общее количество ЛЖВ, подлежащих скринингу ТБ в течение года, исходя из числа состоящих на диспансерном учете пациентов на конец отчетного года, и рассчитывается общее число обследованных на ТБ и удельный вес обследованных по каждому скрининговому методу отдельно (*сильная рекомендация, В*).

1.3. «Организационно-методическое руководство по планированию, организации и проведению мероприятий по профилактике туберкулеза осуществляется медицинскими противотуберкулезными организациями» [24]. Фтизиатрическая служба (координатор и/или ответственный врач-фтизиатр) оказывает Центрам СПИД и КИЗ организационно-методическую помощь по скринингу ТБ, тесно взаимодействуя с указанными учреждениями, осуществляя контроль планирования, персонального учета осмотренных на ТБ, ежеквартально анализируя состояние скрининга ТБ в регионе и в районе и разбирая каждый запущенный случай выявления ТБ среди ЛЖВ (*сильная рекомендация, В*).

1.4. «По эпидемиологическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) профилактические медицинские осмотры проходят 2 раза в год: ВИЧ-инфицированные» и «Во внеочередном порядке профилактический медицинский осмотр на туберкулез проходят ... лица, у которых диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен впервые, если с момента последнего обследования прошло более 6 мес, а также инфицированные ВИЧ в стадии вторичных проявлений (4А–4В) или инфицированные ВИЧ с низким уровнем CD4⁺»

лимфоцитов (менее 350 кл/мкл)...» [24]. В целях раннего выявления ТБ в Центрах СПИД и/или КИЗ врач-фтизиатр скринингового кабинета и врач-инфекционист осматривают: планово 2 раза в год всех ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете, внепланово — всех впервые обратившихся в Центр СПИД или КИЗ (*сильная рекомендация, В*).

2. Методы выявления (скрининга) туберкулеза у ЛЖВ

2.1. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, независимо от места получения медицинской помощи, подлежат регулярному обследованию на ТБ в виде опроса на наличие клинического синдрома (повышение температуры тела, потеря массы тела, ночная потливость и кашель) при каждом посещении ими любого медицинского учреждения или при каждом контакте с любым медицинским работником (*сильная рекомендация, А*) [12].

2.2. Современный скрининг ТБ у ЛЖВ, допускаемый пунктом 4.3. Сан-ПиН «При проведении профилактических медицинских осмотров используются методы, методики и технологии проведения медицинского обследования» [24], является комплексным и включает следующие положения.

2.3. Жалобы пациента (клинический синдром), сбор анамнеза и объективный осмотр. «Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ и имеющие любой из перечисленных четырех симптомов: кашель в настоящее время, лихорадка, снижение массы тела и ночная потливость, могут иметь активный ТБ и подлежат обследованию на туберкулез и другие заболевания» (*сильная рекомендация, В*) [12]. Алгоритм клинического скрининга на ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, представлен в приложении 7.

2.4. Лучевые методы обследования с использованием:

- цифровых аппаратов для исследований органов грудной клетки — стационарных и на шасси автомобилей;
- пленочных флюорографов — стационарных и на шасси автомобилей (до окончания срока их эксплуатации);
- рентгенодиагностических комплексов для рентгенографии (на 1 и 2 рабочих места), рентгенодиагностических комплексов на 3 рабочих места в организациях, оказывающих медицинскую помощь, в случаях отсутствия цифровых аппаратов для исследований органов грудной клетки и пленочных флюорографов.

Проведение профилактических исследований методом рентгеноскопии органов грудной клетки не допускается. При проведении исследований органов грудной клетки на цифровых аппаратах бумажная копия интерпретации не подлежит [25].

2.5. Исследование мокроты и другого биологического материала на МБТ молекулярно-генетическими методами, включая:

- GeneXpert (90 мин) RIFТБ-биочип, ТБ-биочип-2 (от 24 ч) RIF, INH, Ofx;
- ДНК-стрипы GenoType® MTBDRplus (от 6 ч) RIF, INH;
- ДНК-стрипы GenoType® MTBDRsl (от 6 ч) Fq, Amk/Car, E;
- мультиплексная (от 4 ч) ПЦР RIF, INH.
- «У людей с признаками внелегочного ТБ должны быть проведены микробиологические исследования (GeneXpert MTB/RIF) или выде-

ление культуры возбудителя из материалов, полученных с помощью аспирации или биопсии тканей; у пациентов с признаками диссеминированной инфекции и прогрессирующего иммунодефицита полезным может быть посев крови на микобактерии соответствующими методами (если они доступны» [12]. В случае выраженного системного воспаления с генерализацией патологического процесса, с целью исключения туберкулезного или микобактериального сепсиса рекомендуется исследование крови с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов (*сильная рекомендация, В*) [26].

В регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и МЛУ ТБ при постановке первого теста по выявлению ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, следует использовать тест-систему «GeneXpert MTB/RIF» (*сильная рекомендация, В*) [12].

2.6. Иммунологические тесты (Диаскинтест, IGRA-тест, предпочтительнее Т-SPOT.TB) [27–29] с периодичностью 1–2 раза в год (*сильная рекомендация, А*).

2.7. УЗИ органов брюшной полости с периодичностью 1 раз в год.

2.8. Для оценки общего состояния пациента необходимы исследования КАК, биохимических анализов (АЛТ, АСТ, билирубин), CD4⁺-лимфоцитов и ВН (*сильная рекомендация, В*).

2.9. Для повышения качества обследования рекомендуется сосредоточить выполнение лабораторных исследований (МГМ и иммунологические исследования) в лабораториях, регулярно проходящих сертификацию в системе ФСВОК по данным исследованиям (*сильная рекомендация, В*).

ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ С ПРЕБЫВАНИЕМ ЛЖВ

Общие принципы профилактических и противоэпидемических мероприятий, изложенные в настоящем разделе, распространяются на все виды противотуберкулезных и инфекционных медицинских организаций [30–33], в том числе оказывающих помощь пациентам с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

1. Мероприятия, направленные на источник инфекции

1.1. Противотуберкулезные медицинские организации (отделения), входящие в состав многопрофильных лечебных учреждений, размещающиеся в отдельно стоящих зданиях (*сильная рекомендация*) [24].

1.2. В противотуберкулезных стационарах (отделениях) для приема больных следует предусмотреть приемно-смотровые боксы, количество которых определяется в зависимости от количества коек в отделении: до 60 коек — 2 бокса; 60–100 коек — 3 бокса; свыше 100 коек — 3% от количества коек (*сильная рекомендация*) [34].

1.3. Боксы приемного отделения должны иметь отдельные входы с улицы, быть оснащены шлюзами с переговорными устройствами. В состав бокса должны входить помещение смотровой с совмещенным санитар-

ным узлом для проведения санитарной обработки пациента, тамбур, отделяющий бокс от общего коридора. Предусматривается поочередная работа всех имеющихся приемно-смотровых боксов (*сильная рекомендация*).

1.4. В противотуберкулезном стационаре необходимо предусмотреть наличие боксированных палат для пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью (*сильная рекомендация*) [34]. При отсутствии таковых лечение пациентов с МЛУ ТБ, в том числе с сочетанием ВИЧ-инфекции, осуществляется в изолированных отделениях для больных МЛУ ТБ.

1.5. Люди, живущие с ВИЧ, с предполагаемым диагнозом ТБ не должны обследоваться, лечиться и наблюдаться в противотуберкулезных **стационарах, в которых отсутствуют боксированная система и дифференциально-диагностические отделения с респираторной изоляцией**. Все лечебно-диагностические и профилактические мероприятия такой категории ЛЖВ до установления диагноза туберкулеза рекомендуется проводить в боксированных палатах: стационаров Центров СПИД, медицинских организаций общего профиля, в том числе инфекционных отделений, и при возможности — в амбулаторных условиях противотуберкулезного учреждения (*сильная рекомендация*).

1.6. В Центрах СПИД, КИЗ, где постоянно пребывают ЛЖВ, при предположении у пациента диагноза туберкулеза, необходимо максимально ограничить его контакт с окружающими путем сокращения времени обследований, осмотров и консультаций врачей и других специалистов, исключив ожидание в общей очереди и обеспечив пациента барьерными средствами (маска, респиратор) (*сильная рекомендация*).

1.7. В целях снижения риска нозокомиальной туберкулезной суперинфекции лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, **при отсутствии показаний для госпитализации в круглосуточный стационар**, предпочтительнее проводить амбулаторно или в условиях дневного стационара (*сильная рекомендация*).

1.8. Целесообразность и длительность круглосуточного стационарного лечения решается индивидуально с учетом клинико-эпидемиологических и социальных особенностей каждого пациента. Дополнительные условия для пребывания в круглосуточных стационарах пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции приведены в разделе «Особенности организации лечения...». Вместимость палат для иммунокомпрометированных пациентов в круглосуточном стационаре должна быть не более 2 коек (*сильная рекомендация*).

1.9. При отсутствии достаточного количества палат (боксов) применяется **когортная изоляция**, суть которой заключается в формировании относительно однородных потоков (когорт) пациентов. Основным признаком, позволяющим судить о степени эпидемической значимости пациента, являются данные о наличии (или отсутствии) бактериовыделения, а также данные о лекарственной чувствительности МБТ (*силь-*

ная рекомендация). В медицинских противотуберкулезных организациях обеспечиваются разделение потоков больных (впервые выявленные, больные хроническими формами туберкулеза, больные туберкулезом, устойчивым к лекарственным препаратам, больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией), раздельное питание этих групп больных (*сильная рекомендация*) [24].

1.10. Работа персонала противотуберкулезной медицинской организации осуществляется по принципу максимального оказания медицинской помощи и обслуживания пациентов непосредственно в палате [34] в режиме **палатной изоляции**, предусматривающему проведение всех лечебно-диагностических процедур и манипуляций, не требующих применения специальной стационарной аппаратуры, непосредственно в палате (боксе). Забор материалов для исследования, инъекции, внутривенные инфузии, ингаляции, раздача лекарств, массаж, перевязки, консультации специалистов и др. проводятся в палате (боксе). Кормление, гигиенические процедуры, уход также осуществляются непосредственно в палате (боксе) (*сильная рекомендация*).

1.11. Режим работы диагностических кабинетов (эндоскопического, ЛОР-врача, стоматолога, УЗИ, ЭКГ, спирографии, рентгенологического, гинекологического и др.) планируется таким образом, чтобы исключить одновременное посещение диагностических кабинетов пациентами с различной степенью эпидемической опасности. В начале рабочей смены осуществляется прием пациентов, не являющихся бактериовыделителями. Режим работы кабинетов должен быть синхронизирован. Время ожидания у кабинета должно быть максимально сокращено, что обеспечивается организацией предварительной записи и планированием исследований (*сильная рекомендация*).

1.12. На период бактериовыделения максимально ограничиваются все контакты больных с другими пациентами, родственниками. Дети и подростки в возрасте до 18 лет не допускаются к посещению стационарных больных, независимо от наличия (отсутствия) у последних бактериовыделения (*сильная рекомендация*).

1.13. Пациентам не разрешается посещение других отделений, административных, служебных и технологических помещений. Бактериовыделители могут покидать свою палату только в случае необходимости выполнения лечебно-диагностических процедур и манипуляций, проведение которых требует использования специальной аппаратуры, технических средств либо соблюдения строгих асептических условий, которые невозможно обеспечить в условиях палаты (бокса) (*сильная рекомендация*).

1.14. При выходе из палаты (бокса) пациент должен надеть хирургическую лицевую маску или иное индивидуальное средство защиты органов дыхания (*сильная рекомендация*).

1.15. Режим прогулок пациентов различных отделений должен быть определен правилами внутреннего распорядка. Прогулки стационарных

больных разрешаются в пределах огражденной территории противотуберкулезного стационара. Для бактериовыделителей, особенно из числа пациентов с МЛУ ТБ, требуется выделить отдельную территорию для прогулок либо ограничить их пребывание на свежем воздухе (на период бактериовыделения) выходом из палаты на балкон или лоджию в боксе (при наличии таковых). Пациентам необходимо объяснить возможность перекрестного инфицирования при тесных продолжительных контактах даже на открытом воздухе (*условная рекомендация*).

1.16. Запрещаются посещения противотуберкулезных организаций стационарного типа амбулаторными пациентами с неустановленным диагнозом туберкулеза, с неизвестным статусом относительно бактериовыделения, с неизвестным статусом относительно ВИЧ-инфекции. Консультации врачей-специалистов, инструментальные диагностические исследования у амбулаторных пациентов проводятся за пределами стационарных подразделений противотуберкулезных организаций, на базе поликлиник ОЛС, поликлинических подразделений диспансеров (*сильная рекомендация*).

1.17. Госпитализация, осуществляемая по эпидемиологическим показаниям, должна быть прекращена при стойком отрицательном анализе мокроты (микроскопия и культуральная диагностика) (*сильная рекомендация*).

2. Мероприятия, направленные на прерывание механизма передачи инфекции

Основные мероприятия системы инфекционного контроля, направленные на прерывание механизма передачи, включают три главные группы:

- предотвращение образования инфекционного аэрозоля в местах пребывания бактериовыделителей;
- использование барьерных средств защиты органов дыхания медицинским и другим обслуживающим персоналом, а также пациентами;
- использование инженерных устройств, обеспечивающих своевременную и эффективную очистку воздушной среды от МБТ.

2.1. Предотвращение образования инфекционного аэрозоля в местах пребывания бактериовыделителей достигается следующим образом.

- В противотуберкулезных медицинских стационарах пациенты с бактериовыделением при выходе из палат надевают индивидуальные средства защиты органов дыхания, препятствующие попаданию возбудителей туберкулеза в окружающую среду. Все бактериовыделители обеспечиваются барьерными средствами (лицевыми масками), а также емкостями для сбора мокроты в целях снижения контаминации воздушной среды МБТ [35] (*сильная рекомендация*).
- В противотуберкулезном учреждении должен быть разработан безопасный алгоритм, включающий инструкцию для пациентов об условиях и правилах сбора мокроты, о соблюдении этикета кашля. Назначаются ответственные лица из числа медицинского персонала организации, определяют место проведения процедуры и требования к его оснащению инженерными средствами, расходными материалами, определяются функции персонала, правила поведения больных (*сильная рекомендация*).

- При отсутствии возможности организации режима индивидуальной палатной изоляции в каждом палатном отделении должна быть предусмотрена комната (и/или кабина) для сбора мокроты (*сильная рекомендация*).
- Все процедуры, связанные с индукцированием кашля (сбор мокроты, ингаляции, спирометрия, бодиплетизмография, эндоскопические исследования и др.), как в стационарных, так и в амбулаторных противотуберкулезных учреждениях проводятся в специально отведенных для этого помещениях с отрицательным давлением воздуха, в которых производительность вентиляционной системы обеспечивает не менее чем 10–12-кратный обмен воздуха в час (*сильная рекомендация*).
- На период бактериовыделения все процедуры, способствующие индукции кашля, должны быть максимально сокращены и проводиться строго по показаниям (*условная рекомендация*).
- Заключительная дезинфекция в медицинских организациях проводится силами специализированных организаций, с последующим косметическим ремонтом. В противотуберкулезных медицинских организациях заключительную дезинфекцию проводят не менее 1 раза в год, а также перед сносом здания. Текущая дезинфекция в противотуберкулезных медицинских организациях проводится медицинским персоналом (*сильная рекомендация*) [24].
- Отходы фтизиатрических медицинских организаций, загрязненные мокротой пациентов, отходы микробиологических лабораторий, осуществляющих работы с возбудителями туберкулеза, отнесенными к классу В, обеззараживаются и удаляются в установленном порядке (*сильная рекомендация*) [24, 36].

2.2. Использование инженерных устройств, обеспечивающих своевременную и эффективную очистку воздушной среды от МБТ.

- В туберкулезных отделениях вытяжные вентиляционные системы оборудуются устройствами обеззараживания воздуха или фильтрами тонкой очистки (*сильная рекомендация*) [34].
- Боксы и боксированные палаты оборудуются автономными системами вентиляции с преобладанием вытяжки воздуха над притоком и установкой на вытяжке устройств обеззараживания воздуха или фильтров тонкой очистки. При установке обеззараживающих устройств непосредственно на выходе из помещений возможно объединение воздухопроводов нескольких боксов или боксированных палат в одну систему вытяжной вентиляции (*сильная рекомендация*) [34].
- В существующих зданиях, при отсутствии в инфекционных отделениях приточно-вытяжной вентиляции с механическим побуждением, должна быть оборудована естественная вентиляция с обязательным оснащением каждого бокса и боксированной палаты устройствами обеззараживания воздуха, обеспечивающими эффективность инактивации микроорганизмов не менее чем на 95% на выходе (*сильная рекомендация*) [34].
- Воздухообмен в палатах и отделениях должен быть организован так, чтобы не допустить перетекания воздуха между палатными отделениями, между палатами, между смежными этажами. При входе в палатное отделение/секцию, операционный блок, реанимационное отделение предусматривается шлюз с устройством вентиляции (*сильная рекомендация*) [34].

- При проектировании и реконструкции медицинских противотуберкулезных организаций предусматриваются инженерные меры защиты, способствующие снижению содержания в воздухе инфекционного аэрозоля возбудителя, включающие отдельные системы вентиляции в палатах больных, кабинетах сотрудников, бактериологических лабораториях (*сильная рекомендация*) [24].
- Противотуберкулезные медицинские организации оснащаются медицинским оборудованием, обеспечивающим снижение риска распространения туберкулезной инфекции при работе с инфекционным материалом, — ламинарными шкафами, утилизаторами медицинских отходов [36], кабинами для сбора мокроты (*сильная рекомендация*) [24].

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОКОНТАКТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В противотуберкулезных учреждениях выполняются все меры профилактики и безопасности **по гемоконтактным инфекциям**, которые предусмотрены санитарно-эпидемиологическими правилами и изложены в соответствующих документах (*сильная рекомендация*) [37].

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЖВ

Диагностика и верификация диагноза микобактериального поражения различных органов и систем у ЛЖВ при наличии клинического, рентгенологического или лабораторного подозрения осуществляются в соответствии с приказом Минздрава РФ № 951 от 29 декабря 2014 года [38]. Особенности рентгеносемиотики туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций у ЛЖВ и иммунологическая диагностика ТБ также представлены в указанном приказе [38].

1. Посмертная и прижизненная морфологическая диагностика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

1.1. Согласно главе 8 «Медицинские мероприятия, осуществляемые в связи со смертью человека» Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в случае смерти, наступившей от инфекционного заболевания и при подозрении на него, в обязательном порядке производится патологоанатомическое вскрытие (*сильная рекомендация*) [39].

1.2. Наряду с подробными макроскопическим и микроскопическим исследованиями необходимы посмертные микробиологические, а в случаях недостаточной прижизненной диагностики и МГМ. Обязательны гистобактериоскопические, а при необходимости и иммуногистохимические методы (*сильная рекомендация, В*).

1.3. Морфологическая макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза у ЛЖВ подчиняется общим правилам и в типичных случаях затруднений не вызывает. Вместе с тем следует отметить целый ряд особенностей туберкулеза у этой категории больных:

- преобладание поражения лимфатических узлов разных групп — средостения, брюшной полости, шеи и других периферических локализаций. Довольно часто (до половины случаев) отмечается поражение кишечника

в виде язвенного илеоколита. Мозговые оболочки и вещество головного мозга поражаются почти в $\frac{1}{3}$ случаев. Следовательно, для гистологического исследования помимо обычного набора следует отбирать образцы ткани из различных периферических и висцеральных лимфатических узлов (даже при отсутствии очевидных макроскопических изменений в них), из надпочечников, тимуса, в ряде наблюдений из костного мозга, сетчатой оболочки глаза, нервных ганглиев (*сильная рекомендация, В*);

- резкое преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным;
- слабая выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулах;
- распространение туберкулезного процесса всеми известными путями (часто с сочетанием разных механизмов распространения у одного больного);
- обильное бактериовыделение, осуществляемое самыми разными путями. При исследовании мазков и срезов, окрашенных по методу Циля–Нельсена, обычно выявляется значительное количество кислотоустойчивых палочек. Все же в отдельных случаях даже верифицированного с помощью МГМ генерализованного туберкулёза типичные кислотоустойчивые палочки могут отсутствовать. Важную информацию может дать и иммуногистохимическое исследование, при нем антиген *M. tuberculosis* может иметь различную форму. Необходимо также помнить о вероятности развития морфологически очень сходных с туберкулезом поражений, обусловленных нетуберкулезными микобактериями.

1.4. На этапе прижизненной диагностики туберкулеза при гистологическом исследовании различных тканей (лимфатических узлов, резецированных фрагментов кишечника, червеобразных отростков, гинекологического материала, плаценты, кожи и пр.) выявляются характерные признаки туберкулезного процесса. Вместе с тем имеющиеся изменения в силу патоморфоза могут отличаться от классической картины туберкулезного поражения. В таких случаях крайне важно применение дополнительной окраски для выявления кислотоустойчивых микобактерий. Тем не менее в настоящее время при исследовании биопсийного материала метод окраски по Цилю–Нельсену является простым, дешевым, а также достаточно достоверным (при наличии опыта у персонала лаборатории).

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1. Особенности организации и назначения лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

1.1. Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является приоритетным перед АРВТ и назначается сразу же после выявления ТБ (*сильная рекомендация, А*) [12, 40, 41].

1.2. Лечение ТБ у больных ВИЧ-инфекцией проводится врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, который назначает антиретровирусную терапию и осуществляет ее мониторинг, оказывает

консультативную помощь в диагностике и лечении других вторичных и оппортунистических заболеваний (*сильная рекомендация*) [42].

1.3. При госпитализации больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в круглосуточные стационары к общим показаниям добавляются (*сильная рекомендация*):

- наличие иммуносупрессии (уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 350 кл/мкл);
- генерализованные формы туберкулеза (2 и более различных локализаций);
- сочетание активного ТБ с другими, требующими лечения, вторичными и оппортунистическими заболеваниями при ВИЧ-инфекции;
- развитие ВСВИ;
- наличие хронического вирусного гепатита в цирротической стадии;
- необходимость начала АРВТ, независимо от фазы лечения ТБ;
- развитие выраженных нежелательных явлений при приеме АРВТ и ПТП.

1.4. Ведущая роль при ведении больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с выраженной иммуносупрессией, требующая лечения прежде всего других тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний, отводится врачу-инфекционисту совместно с врачом-фтизиатром (*сильная рекомендация, С*).

1.5. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции важны: своевременное начало АРВТ, своевременная профилактика, диагностика и по показаниям — лечение других вторичных и оппортунистических заболеваний (*сильная рекомендация, В*) [42].

1.6. До начала лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение ускоренных молекулярно-генетических тестов для определения ЛУ МБТ, по крайней мере к изониазиду и рифампицину (*сильная рекомендация, В*) [38].

1.7. «Продолжительность лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией должна быть не короче, чем у больных ТБ без ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, А*)» [12, 43, 44]. До настоящего времени вопрос о продолжительности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является нерешенным. С учетом высокой частоты обострений туберкулеза у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, с генерализованным туберкулезным процессом, в том числе с поражением ЦНС, и у лиц с плохой приверженностью к лечению, независимо от бактериовыделения и ЛУ МБТ, по решению ВК рекомендуется увеличение продолжительности фаз терапии в 1,5 раза и более (*условная рекомендация, С*).

1.8. При назначении противотуберкулезной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать следующее [42]:

- взаимодействие медикаментов, которые принимает больной (как антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов);
- вероятность возникновения нежелательных явлений, их выявление и коррекцию;
- возможность возникновения ВСВИ;
- наличие факторов риска развития МЛУ ТБ.

1.9. Больным с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, независимо от степени иммуносупрессии, назначаются полные суточные дозы (на кг/МТ) и полная комбинация противотуберкулезных препаратов, не рекомендуется назначение ПТП в интермиттирующем режиме [44]. «Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией должны получать противотуберкулезные препараты ежедневно во время обеих фаз лечения — интенсивной и фазы продолжения лечения» (*сильная рекомендация, А*) [12].

1.10. В интенсивной фазе лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией предпочтение следует отдавать парентеральным методам введения ПТП, в том числе в условиях дневного стационара и стационара на дому. У больных с генерализованным туберкулезом и с выраженной иммуносупрессией ($CD4^+$ -лимфоциты <200 кл/мкл) рекомендуется парентеральное применение изониазида и рифампицина, при сохраненной чувствительности к ним (*условная рекомендация, С*).

1.11. Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика туберкулеза в первые 3 мес от начала применения АРВТ может быть связана с ВСВИ. Для дифференциальной диагностики ВСВИ и ЛУ ТБ, в том числе МЛУ ТБ, необходимо применение МГМ для выявления ЛУ МБТ (*сильная рекомендация, В*) [38].

1.12. Лечение тяжелых больных с развитием туберкулезного менингоэнцефалита рекомендуется проводить по индивидуальному режиму, с учетом ЛУ МБТ, уровня $CD4^+$ -лимфоцитов, тяжести состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний (*сильная рекомендация, В*).

2. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

2.1. При наличии факторов риска развития МЛУ ТБ до получения результатов ТЛЧ назначают IV режим химиотерапии туберкулеза (*сильная рекомендация, В*) [42]. К факторам риска заболевания МЛУ ТБ относятся:

- заболевшие из достоверного контакта с источником МЛУ ТБ;
- больные туберкулезом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии ТБ;
- больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, ранее имевшие ЛУ МБТ к одному из основных препаратов — изониазиду или рифампицину;
- прогрессирование туберкулеза в течение 1 мес (отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, появление бактериовыделения) на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии, при исключении ВСВИ.

2.2. «Для лечения больных с МЛУ ТБ предпочтение следует отдавать фторхинолонам последнего поколения, а не препаратам этой группы предшествующих поколений» (*условная рекомендация, С*) [12].

2.3. «Использовать у ЛЖВ тиацетазон не рекомендуется» (*сильная рекомендация, А*) [12].

3. Антиретровирусная терапия и наложение нежелательных явлений АРВ и противотуберкулезной терапии. Начало АРВТ

Основные принципы назначения АРВТ у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией [42–44].

3.1. **«Антиретровирусную терапию необходимо назначать всем ЛЖВ, больным ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4⁺» (сильная рекомендация, А)** [12].

3.2. Во всех случаях лечение начинают с противотуберкулезной терапии. «Первым начинают противотуберкулезное лечение, а затем как можно быстрее (в первые 8 нед лечения) назначают АРТ ...» (сильная рекомендация, А) [12, 45–49]. При одновременном применении АРВТ и ПТТ существует высокий риск развития ВСВИ и тяжелых побочных реакций, и такие больные должны находиться под пристальным медицинским наблюдением.

3.3. Сроки присоединения АРВТ зависят от глубины иммуносупрессии (табл. 2). У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4⁺-лимфоцитов (<100 клеток/мкл) АРВТ присоединяют через 2–3 нед после начала ПТТ (при хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов) [43–48, 50–55]. Задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых вторичных заболеваний и даже к смерти больного. При исходном количестве CD4⁺-лимфоцитов 100–350 клеток/мкл АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес после начала противотуберкулезной терапии) [43, 44, 46, 54–57]. При количестве CD4⁺-лимфоцитов >350 клеток/мкл назначают ПТТ, одновременно проводят контроль количества CD4⁺-лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4⁺-лимфоцитов становится <350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у больных при количестве CD4⁺-лимфоцитов >350 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4⁺-лимфоцитов >500 клеток/мкл) в целях профилактики рецидива туберкулеза [45, 57].

3.4. «При наличии туберкулезного менингита начало АРТ следует отложить до завершения фазы интенсивной терапии ТБ (сильная рекомендация, А)» [12].

3.5. У пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которым необходима АРТ с включением ИП, усиленного ритонавиром, рифабутин является более предпочтительным препаратом по сравнению с рифампицином (сильная рекомендация, А) [12, 58]. В приложении 4 представлены рекомендации по назначению рифампицина и рифабутин с различными антиретровирусными препаратами [43, 44, 59].

3.6. Рекомендуется следующий выбор АРВП для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом.

Таблица 2. Показания к назначению АРВТ у взрослых больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

| Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов | Рекомендации |
|---|--|
| Менее 100 кл/мкл | Начинают лечение туберкулеза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2–3 нед) присоединяют АРВТ (А) |
| От 100 до 350 кл/мкл | Начинают лечение туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4 ⁺ -лимфоцитов до значений <100 кл/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно (В) |
| Более 350 кл/мкл | Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4 ⁺ -клеток. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 ⁺ -клеток становится <350 кл/мкл. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов >500 кл/мкл) в целях профилактики рецидива туберкулеза (В) |

Предпочтительная схема: зидовудин (или абакавир, или тенофовир, или фосфазид) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина **(А)**. При использовании рифампицина дозу эфавиренза увеличивают до 800 мг/сут при массе тела пациента >60 кг **(В)** [43, 44, 54, 57, 58].

При использовании сочетаний ZDV + 3ТС, ABC + 3ТС и TDF + FTC для удобства пациентов и повышения приверженности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов — ZDV/3ТС (0,3 г + 0,15 г) 2 раза в сутки, ABC/3ТС (0,6 г + 0,3 г) 1 раз в сутки, TDF/FTC (0,3 г + 0,2 г) 1 раз в сутки.

Альтернативные схемы: 3 НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ <100 000 копий/мл **(В)**. Предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/ламивудин/абакавир — 1 таблетка 2 раза в сутки). У больных с уровнем РНК ВИЧ >100 000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема 2НИОТ + ННИОТ (зидовудин + ламивудин + эфавиренз) **(А)** [50–54, 57].

- Тенофовир (зидовудин) + ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберку-

лезной терапии рифабутина и 0,8 г (см. табл. 2) 2 раза в сутки при использовании рифампицина (В) [50, 57].

- У пациентов с предшествующим опытом АРВТ: 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) + энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирик 0,3 г 2 раза в сутки при использовании в схеме ПТТ рифабутина и 0,6 г 2 раза в сутки при использовании рифампицина (В).

3.7. У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4⁺-лимфоцитов (<100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2 НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно (в течение 6 мес) (В) [53].

3.8. При использовании в схеме АРВТ эфавиренза, ралтегравира или маравирока целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300–450 мг/сут) (В).

3.9. При назначении в составе АРВТ ИП ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сут) (А). Не рекомендуется одновременный прием рифампицина и ИП ВИЧ, усиленных или не усиленных стандартной дозой ритонавира.

3.10. При необходимости применения в составе схемы ПТТ препарата Рифампицин и отсутствия возможности использования других вариантов схемы АРВТ (включающих ЗНИОТ, ННИОТ, ингибитор интегразы или антагонист рецепторов CCR5), в качестве приемлемого режима АРВТ пациенту может быть назначена схема АРВТ, включающая 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир в двойной суточной дозе (800/200 мг 2 раза в сутки) или лопинавир/ритонавир в стандартной суточной дозе (400/100 мг 2 раза в сутки) с добавлением ритонавира в дозе 300 мг 2 раза в сутки (В) [43, 44].

3.11. При переключении с режима на основе рифампицина на рифабутин или на режим, не содержащий рифампицин, необходимо отложить не менее чем на 2 нед начало АРВТ, так, чтобы эффект от рифампицина не влиял на активность АРВП.

3.12. Если необходимо в схеме противотуберкулезной терапии оставить рифампицин (например, для парентерального введения), увеличивают дозу эфавиренза до 800 мг/сут при массе тела пациента >60 кг (В), ралтегравира до 800 мг 2 раза в сутки (вне зависимости от массы тела), а препарата Маравирик до 600 мг 2 раза в сутки (А) [43, 49, 57, 58].

3.13. В начале АРВТ у больных, получающих противотуберкулезное лечение, предпочтительным ННИОТ является эфавиренз, который назначают вместе с двумя НИОТ (*сильная рекомендация*, А) [12].

4. Туберкулез-ассоциированный воспалительный синдром восстановления иммунитета (IRIS)

Туберкулез-ассоциированный ВСВИ может иметь два варианта развития: «демаскировочный» ВСВИ, когда туберкулез впервые развивается на фоне начала АРВТ, и «парадоксальный» ВСВИ, когда на фоне начала АРВТ происходит прогрессирование ранее существовавшего туберкулеза [60, 61].

4.1. Факторы риска, повышающие вероятность развития ВСВИ:

- низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов до начала АРВТ;
- высокая вирусная нагрузка ВИЧ до начала АРВТ;
- раннее начало АРВТ относительно противотуберкулезной терапии;
- генерализованный туберкулез;
- наличие ЛУ МБТ.

4.2. Критерии определения развития ВСВИ:

- ухудшение состояния на фоне адекватно проводимой противотуберкулезной терапии к моменту начала АРВТ;
- развитие нового случая туберкулеза на фоне начала АРВТ;
- появление/усиление симптомов интоксикации, респираторной или любой локальной симптоматики, лабораторное или инструментальное подтверждение прогрессирования/развития туберкулеза;
- ТБ-ВСВИ чаще развивается в течение первых 3 мес от начала/возобновления/изменения схемы АРВТ на эффективную.

Различают большие и малые критерии ВСВИ.

Большие критерии ВСВИ:

- появление новых или увеличение имеющихся лимфатических узлов, паточных абсцессов или других локальных поражений (в том числе туберкулезные артриты);
- появление новых или ухудшение имеющихся признаков туберкулеза, по данным рентгенограмм, УЗИ, КТ/МРТ;
- появление новых или ухудшение имеющихся симптомов поражения центральной нервной системы (менингит или очаговые неврологические поражения, вызванные в том числе туберкулемами);
- появление новых или ухудшение течения имеющихся серозитов: плевритов, асцитов или перикардитов.

Малые критерии ВСВИ:

- появление новых или ухудшение имеющихся симптомов интоксикации, таких, как лихорадка, ночные поты или потеря массы тела;
- появление новых или ухудшение имеющихся респираторных симптомов, таких, как кашель, одышка или хрипы в легких;
- появление новых или усиление имеющихся болей в области живота, связанные с перитонитом, гепатомегалией, спленомегалией или внутрибрюшной лимфаденопатией;
- разрешение клинических или рентгенологических признаков, расцененных как проявления ВСВИ, без внесения каких-либо изменений в схему проводимой противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

При этом необходимо исключить:

- развитие/прогрессирование других вторичных и оппортунистических заболеваний;
- неадекватность проводимой противотуберкулезной и антиретровирусной терапии;
- развитие лекарственно-устойчивого туберкулеза;
- отсутствие или низкую приверженность к противотуберкулезной/антиретровирусной терапии;
- токсические побочные эффекты/нежелательные взаимодействия препаратов.

4.3. Для дифференциальной диагностики ВСВИ и истинного прогрессирования ТБ с появлением ЛУ (МЛУ) МБТ необходимо применение ускоренных МГМ для выявления ЛУ ТБ (*сильная рекомендация, В*).

4.4. ВСВИ на фоне АРВТ может развиваться при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Наличие лекарственной устойчивости МБТ не является основанием для исключения развития ВСВИ. Для дифференциальной диагностики прогрессирования лекарственно-устойчивого туберкулеза на фоне АРВТ, обусловленного ВСВИ или амплификацией ЛУ (МЛУ) МБТ, рекомендуется применение преднизолонового теста (*условная рекомендация, В*). Пациенту назначается преднизолон в дозе 0,5 мг/кг на срок 10–14 дней и оценивается динамика клинической симптоматики (в первую очередь — снижение температуры) и показатели $CD4^+$ -лимфоцитов и ВН. При нормализации/снижении температуры тела и стабильности или росте числа $CD4^+$ -лимфоцитов и снижении количества ВН состояние расценивается как ВСВИ, и коррекция противотуберкулезной терапии не проводится. В случае сохранения симптомов интоксикации на фоне снижения числа $CD4^+$ -лимфоцитов и росте количества ВН данный случай может рассматриваться как прогрессирование туберкулеза, связанное с амплификацией ЛУ (МЛУ) МБТ, и применяются дополнительные методы бактериологической диагностики и соответствующее лечение.

4.5. Развитие ВСВИ служит проявлением эффективности, проводимой АРВТ. При развитии ВСВИ не показаны прекращение, изменение схемы лечения туберкулеза и антиретровирусной терапии, уменьшения дозы применяемых лекарственных средств (*сильная рекомендация, В*). В большинстве случаев симптомы ВСВИ купируются без дополнительного вмешательства. В случаях тяжелого течения ВСВИ с выраженными симптомами интоксикации, бурным прогрессированием туберкулеза возможно применение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в течение 2–3 нед.

5. Проведение тест-терапии при предположительном диагнозе туберкулеза у ЛЖВ

5.1. Пробное лечение туберкулеза у ЛЖВ проводится при наличии клинических симптомов, позволяющих предположить заболевание ТБ на фоне отрицательных результатов микроскопии на КУМ, МГМ, и других ускоренных методов детекции МБТ, не типичной рентгенологической семиотике, а также при невозможности гистологической верификации диагноза у пациента в связи с тяжестью состояния и при жизнеугрожающих состояниях (*условная рекомендация, В*).

5.2. Клиническими показаниями для назначения тест-терапии ТБ у ЛЖВ чаще всего являются (*условная рекомендация, С*):

- лихорадка неясного генеза, сохраняющаяся после проведения двукратной неспецифической антибактериальной терапии, — «немая» лихорадка;
- резко выраженные интоксикации с похудением на 10 кг и более;
- генерализованные лимфаденопатии;
- легочные изменения с нетипичной рентгенологической семиотикой;

- предположение генерализованного туберкулеза с поражением органов брюшной полости, ЦНС и других органов.

5.3. До назначения тест-терапии ТБ исключаются другие вторичные и оппортунистические заболевания физикальными, лабораторными и инструментальными методами и предварительно проводится неспецифическая антибактериальная терапия, не менее чем 2 курсами в течение 10–14 дней со сменой антибиотиков различных групп, с преимущественно парентеральным введением. При отсутствии эффекта от проведенной терапии назначают тест-терапию ТБ (*сильная рекомендация, С*).

5.4. Для тест-терапии ТБ используют комбинацию из четырех противотуберкулезных препаратов, включая рифампицин или рифабутин. Пациентам из доказанного контакта с МЛУ ТБ в индивидуальном порядке решают вопрос о назначении тест-терапии по IV режиму химиотерапии (*сильная рекомендация, С*).

5.5. При проведении тест-терапии ТБ продолжают при необходимости ранее назначенные противогрибковые или противовирусные средства и антиретровирусную терапию (*условная рекомендация, С*).

5.6. Пробная противотуберкулезная терапия проводится по назначению и под наблюдением врача-фтизиатра в боксах стационаров инфекционного или общесоматического профиля или в амбулаторных условиях противотуберкулезного учреждения (*сильная рекомендация, С*).

5.7. Преобладание экссудативного компонента воспаления и практически полное отсутствие продуктивных реакций позволяют оценить результаты тестовой терапии в более ранние сроки (через 10–14 дней от начала тест-терапии). При этом длительность пробного лечения при предположении развития ТБ должна быть не менее 2 мес. Такая продолжительность тест-терапии закономерна, поскольку она, наряду с диагностической ролью, выполняет роль специфической профилактики туберкулеза в случае, если диагноз ТБ не подтверждается (*сильная рекомендация, С*).

5.8. Эффективность тест-терапии основывается на динамике симптомов интоксикации, в первую очередь на снижении температуры тела. Начиная с 1-го дня тест-терапии, проводится ежедневная 3-кратная термометрия тела, оцениваются изменения в общем состоянии больного. Через 10–14 дней проводится контрольная обзорная рентгенография органов грудной клетки. По совокупной оценке динамики клинических симптомов и сравнению результатов лабораторных и инструментальных методов обследования в конце тест-терапии делается заключение о наличии или отсутствии туберкулеза (*сильная рекомендация, В*).

5.9. До начала и в период проведения тест-терапии ТБ продолжают стандартные бактериологические и инструментальные методы обследования на туберкулез (*сильная рекомендация, В*).

5.10. Больные, которым назначается тест-терапия по ТБ, наблюдают по «0Б»-группе диспансерного учета. При положительном эффекте тест-терапии пациент переводится в соответствующую группу диспан-

серного учета и продолжает лечение по стандартным режимам химиотерапии. При исключении ТБ пациент снимается с «0»-группы диспансерного учета, и ему продолжается специфическая профилактика ТБ в соответствии с выбранным режимом в условиях Центра СПИД или КИЗ (*сильная рекомендация, С*).

6. Хирургическое лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показания для экстренных, диагностических и плановых операций по поводу туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций не зависят от степени иммуносупрессии и аналогичны показаниям для оперативных вмешательств у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, В*) [42].

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ДИСПАНСЕРНОГО УЧЕТА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ЛЖВ

1. Организация диспансерного наблюдения и учета по туберкулезу людей, живущих с ВИЧ

1.1. Первый этап диспансерного наблюдения включает взятие пациента на диспансерный учет. Взятие на учет больных туберкулезом, живущих с ВИЧ-инфекцией, осуществляется по тем же принципам, что у больных ТБ без наличия ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, С*).

1.2. Взятие на учет впервые выявленных больных туберкулезом и с рецидивом туберкулеза, перевод из группы в группу, а также снятие больных туберкулезом с диспансерного учета должно быть подтверждено решением ЦВК по представлению фтизиатра или другого специалиста противотуберкулезной медицинской организации (туберкулезного отделения) (*сильная рекомендация, С*).

1.3. О взятии под диспансерное наблюдение и о прекращении наблюдения противотуберкулезная медицинская организация извещает пациента в письменной форме и передает соответствующие медицинские сведения в Центр СПИД и/или КИЗ (*сильная рекомендация, С*).

1.4. Помимо заполнения учетной документации, установленной при ведении больного туберкулезом, на каждый впервые выявленный случай и рецидив ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также в случае смерти таких больных от любых причин обязательно оформляется форма № 263/у-ТБ «Карта персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» [62]. Первичное заполнение Карты осуществляется фтизиатром, ответственным за учет больного, совместно с инфекционистом Центра СПИД или КИЗ (*сильная рекомендация, С*).

1.5. Заполненная форма № 263/у-ТБ в течение 3 дней от момента диагностирования случая сочетанной инфекции передается ответственному специалисту (координатору) по вопросам ВИЧ/ТБ в субъекте Федерации и дублируется в Центр СПИД и в медицинскую организацию, осуществляющую координацию и мониторинг оказания медицинской помощи больным туберкулезом на территории субъекта Российской Федерации,

между которыми проводится ежеквартальная (в территориях с высокой распространенностью туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией — ежемесячная) сверка информации (*сильная рекомендация, С*).

1.6. В случае смерти больного с сочетанной инфекцией протокол патологоанатомического вскрытия направляется ответственному специалисту (координатору) по вопросам ВИЧ/ТБ в субъекте Федерации. При посмертной диагностике туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией форма № 263/у-ТБ заполняется врачом-патологоанатомом или судебно-экспертом, протокол вскрытия, так же, как и в случае смерти известного больного с сочетанной инфекцией, направляется ответственному специалисту (координатору) по вопросам ВИЧ/ТБ в субъекте Федерации (*сильная рекомендация, С*).

2. Группы диспансерного учета по туберкулезу людей, живущих с ВИЧ

2.1. Правила диспансерного учета по туберкулезу для ЛЖВ такие же, как и для контингентов противотуберкулезных учреждений без ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, С*).

2.2. Пациенты с неясным диагнозом, в том числе которым назначено пробное противотуберкулезное лечение (*ex juvantibus*) в связи с предположением не установленного лабораторно-инструментальными методами диагноза ТБ, наблюдаются в нулевой группе диспансерного учета (*сильная рекомендация, С*).

2.3. Все впервые выявленные пациенты наблюдаются в IА группе с разделением по принципу наличия бактериовыделения. Больные с рецидивами туберкулеза соответственно регистрируются по IБ группе диспансерного учета. Пациенты с хроническими формами туберкулеза распределяются во IIА и IIБ группе в зависимости от перспектив излечения (*сильная рекомендация, С*).

2.4. Клинически излеченные от туберкулеза ЛЖВ, вне зависимости от величины остаточных изменений в связи с повышенным риском развития рецидива ТБ, наблюдаются в III группе диспансерного учета пожизненно (*сильная рекомендация, С*).

2.5. ЛЖВ, находящиеся в контакте с источником активной туберкулезной инфекции с бактериовыделением или без бактериовыделения, наблюдаются в IV группе (*сильная рекомендация, С*).

3. Сроки наблюдения в группах диспансерного учета по туберкулезу людей, живущих с ВИЧ

3.1. Продолжительность наблюдения в нулевой группе диспансерного учета по туберкулезу ЛЖВ определяются сроками постановки или исключения диагноза активного туберкулеза. При этом в случае проведения тест-терапии ТБ длительность наблюдения пациента определяется ее продолжительностью (см. раздел «Проведение тест-терапии...»). С целью исключения контакта ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете по нулевой группе, с больными активным туберкулезом, все лечебно-диагностические мероприятия проводятся в условиях стационаров ОЛС

или Центров СПИД, при необходимости — в амбулаторных условиях противотуберкулезных учреждений (*сильная рекомендация, С*).

3.2. Длительность наблюдения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в I и II группах диспансерного учета зависит от продолжительности и эффективности проводимого лечения (см. раздел «Особенности организации лечения...»). После установления ВК клинического излечения туберкулеза пациент переводится в III группу диспансерного учета (*сильная рекомендация, С*).

3.3. ЛЖВ с клинически излеченным туберкулезом подлежат наблюдению по III группе диспансерного учета пожизненно, при этом в первые три года — в противотуберкулезной организации. По истечении трех лет наблюдения в III группе диспансерного учета пациенты передаются в Центры СПИД или КИЗ под наблюдение врача-фтизиатра скрининг-кабинета или ответственного врача-инфекциониста Центра СПИД (*сильная рекомендация, С*). Для таких пациентов объем, кратность скринингового обследования и проведение профилактического или противорецидивного лечения ТБ остаются общими, как и для всех людей, живущих с ВИЧ (см. разделы «Выявление туберкулеза ...» и «Профилактика туберкулеза ...»). В период наблюдения в противотуберкулезной организации для обеспечения разделения эпидемически опасных потоков, с целью уменьшения контакта клинически излеченных от туберкулеза ЛЖВ с больными активным ТБ, периодические обследования и противорецидивные курсы лечения туберкулеза целесообразно проводить в условиях Центров СПИД или КИЗ (*условная рекомендация, С*).

3.4. Сроки наблюдения ЛЖВ, взятых на диспансерный учет по IV группе, аналогичны срокам наблюдения лиц без ВИЧ-инфекции, находящихся в контакте с источниками туберкулеза. При этом целесообразно ЛЖВ, имеющих контакт с источником туберкулеза, обследовать и проводить химиопрофилактику ТБ в условиях Центра СПИД или КИЗ под контролем врача-фтизиатра (*условная рекомендация, С*).

3.5. Кроме стандартных объемов и сроков обследования, всем пациентам с сочетанной патологией, независимо от группы наблюдения в противотуберкулезном учреждении, обязательно проводится ежеквартальное исследование на CD4⁺-клеток и вирусную нагрузку, по показаниям — обследование на другие вторичные и оппортунистические заболевания при ВИЧ-инфекции, ежеквартальный (при необходимости, чаще) осмотр врачом-инфекционистом с целью назначения или коррекции АРВТ, оценки ее эффективности и др. (*сильная рекомендация, С*).

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ДИАГНОЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Сложности формулировки диагноза при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции вызываются множественностью и поликазуально-

стью поражений, зависящие от стадии развития ВИЧ-инфекции, влияющие на распространенность туберкулезного процесса [63]. Безусловно, во многих конкретных случаях оптимальная формулировка окончательного клинического и патологоанатомического диагноза и кодирование наблюдения требуют конструктивного диалога между специалистами разного профиля [64, 65].

1. При формулировке диагноза сочетанной патологии «туберкулез и ВИЧ-инфекция» необходимо определить, какое заболевание является основным, какое — фоновым или конкурирующим, указать осложнения основного заболевания и сопутствующую патологию (героиновая наркомания, вирусные гепатиты или ВИЧ-инфекция и пр.).

2. Основные принципы построения диагноза туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией определяются стадией развития ВИЧ-инфекции, сопоставленных с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов, формой и распространенностью туберкулезного процесса, с учетом его осложнений и наличия сопутствующих заболеваний, патогенетически не связанных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Отсутствие тяжелых оппортунистических и вторичных заболеваний позволяет говорить о ВИЧ-инфекции на ранних стадиях. В таких случаях ее следует рассматривать как неосновную патологию при наличии других заболеваний, с которыми можно связать летальный исход (туберкулез, вирусные гепатиты, крупозная пневмония и др.) [64–67]. Наличие СПИД-индикаторных заболеваний свидетельствует о развитии СПИД, и в таком случае ВИЧ-инфекция облигатно расценивается как основное заболевание. Алгоритм построения диагноза при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции представлен в приложении 6.

3. В начальных стадиях развития ВИЧ-инфекции (I–II–III–IVA, согласно классификации В.В. Покровского), когда уровень $CD4^+$ -лимфоцитов чаще всего выше 500 кл/мкл (за исключением острой ВИЧ-инфекции), туберкулез, независимо от его распространенности и формы, является основным заболеванием, ВИЧ-инфекция — сопутствующей патологией, патогенетически не связанной с туберкулезным процессом (*условная рекомендация, С*). Исключение — острое развитие ВИЧ-инфекции с проявлениями вторичных и оппортунистических заболеваний и транзиторным снижением $CD4^+$ -лимфоцитов (IIB), когда туберкулез может быть проявлением ВИЧ-инфекции. Тогда диагноз формулируется согласно разделу 9.4. В случае летального исхода при малых формах туберкулеза (очаговый процесс, туберкулемы, ограниченные инфильтраты или диссеминации и пр.) на фоне ранних стадий ВИЧ-инфекции при $CD4^+$ -лимфоцитов выше 500 кл/мкл, причиной смерти становится другое заболевание, при прогрессировании и распространенных формах туберкулезного процесса в танатогенезе основную роль играет туберкулез. Такой случай расценивается как смерть, вызванная туберкулезом с соответствующей кодировкой по МКБ10: A15–A19.

4. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (IVБ, IVВ, V) туберкулез считается проявлением ВИЧ-инфекции (СПИДа) как вторичное заболевание, чаще всего с уровнем CD4⁺ ниже 200 кл/мкл. Тогда в клиническом и патологоанатомическом диагнозе ВИЧ-инфекция трактуется как основное заболевание с проявлением микобактериальной инфекции (туберкулеза), кодируемое по МКБ-10, как В20.0 (*условная рекомендация, С*). При этом туберкулез может выступать как единственное вторичное заболевание или же на фоне других вторичных и оппортунистических ВИЧ-ассоциированных заболеваний, кодируемых как В20–В24. При множестве вторичных проявлений ВИЧ-инфекции заболевание, которое сыграло основную роль в танатогенезе, определяется как «ведущее» вторичное заболевание.

5. Случай развития локализованных форм туберкулеза на фоне субклинической стадии ВИЧ-инфекции (III–IVА), когда уровень CD4⁺-клетки длительно сохраняется стабильным, расценивается, как сочетание двух заболеваний. При развитии распространенных форм туберкулеза ТБ выступает как основное заболевание, ВИЧ-инфекция — как фоновое заболевание (*условная рекомендация, С*).

6. При формулировке диагноза и оценки случаев ВИЧ-инфекции с развитием СПИД обязательно следует учитывать наличие наркомании, а также хронических вирусных гепатитов (как правило, В + С или С) и другую сопутствующую патологию. Хронические вирусные гепатиты в своей терминальной стадии с характерными осложнениями (пищеводными и желудочными кровотечениями, флегмонами желудочно-кишечного тракта с асцит-перитонитами и т.д.) в некоторых случаях являются основными заболеваниями, приведшими к летальному исходу [67].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Tuberculosis Report, 2014 / World Health Organization. Geneva, 2014. 118 p.
2. Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией за 2014 год. РФ. Форма № 61 // Федеральное государственное статистическое наблюдение.
3. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон / Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2012. 118 с.
4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.05.2005 № 332 «О координационном совете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по профилактике и лечению туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией».
5. Интегрированная помощь при ТБ/ВИЧ. URL: [// www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2014/11/1386283-TB-HIV-careRUS-1.pdf](http://www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2014/11/1386283-TB-HIV-careRUS-1.pdf).
6. Вовлечение гражданского общества и затронутых сообществ в борьбу с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ. URL: [//www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2014/11/1386283-CSO-collaborationRUS.pdf](http://www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2014/11/1386283-CSO-collaborationRUS.pdf).

7. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией : методические рекомендации. Минздравсоцразвития РФ, 2006. № 7126-PX. 41 с.

8. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm : European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2014.

9. HIV/AIDS [website]. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2014.

10. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

11. Загдын З.М. Профилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. 2014. № 11. С. 5–10.

12. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с ко-инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) / Офис Европейского региона ВОЗ. Копенгаген, 2013. 52 с.

13. Баласанянц Г.С., Никитина Т.Н. Выявление туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных // Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций. Всерос. науч. конф. : тез. докл. СПб., 2005. С. 89–91.

14. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmnik J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Issue 1:CD000171.

15. Balcells M.E., Thomas S.L., Godfrey-Faussett P., Grant A.D. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. 2006. Vol. 12. P. 744–751.

16. Эйсмонт Н.В. Эффективность превентивного лечения туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции // Урал. мед. журн. 2011. № 14. С. 40–45.

17. Эйсмонт Н.В., Бурлина Е.В., Пдымова А.С., Рямова Е.П. Результаты применения в практике работы областного Центра СПИД превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». 20–22 окт. 2011 г. СПб., 2011. С. 421–422.

18. Эйсмонт Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2013. 47 с.

19. Alternatives to isoniazid monotherapy for preventing active tuberculosis in HIV-negative persons // Cochrane Database Syst. Rev: Plain Language Summaries. 2013 May 15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0057492>

20. Samandari T.M., Mosimaneotsile B., Agizew T., Nyirenda S. et al. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 16–19 Febr. 2010. P. 104LB.

21. Van der Werf M.J., Sandgren A., Manissero D. Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in the European Union and European Economic Area // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16, N 3. P. 426.

22. Seddon J.A., Godfrey-Faussett P., Hesselning A.C., Gie R.P. et al. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 469–479.

23. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции // Рекомендации с позиции общественного здравоохранения. ВОЗ, Июнь, 2013. Обновленный перевод, апрель 2014 г.

24. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».

25. Порядок проведения профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки в Российской Федерации: Методические рекомендации / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, С.А. Стерликов. М. : РИО ЦНИ-ИОИЗ МЗ РФ, 2014. 28 с. URL: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/flyografiya2014.pdf> (дата обращения 09 декабря 2014 г.).

26. Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю., Гашенко Н.Н., Шульгина М.В. Бактериальная и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2014. Т. 16, № 4. С. 248–253.

27. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4⁺ T-cells in HIV-infection // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35. P. 619–626.

28. Chen J., Sun J., Zhang R., Liu L. et al. T-SPOT.TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2011. Vol. 27, N 3. P. 289–294.

29. Wagstaff A.J., Zellweger J.P. T-SPOT.TB: an in vitro diagnostic assay measuring T-cell reaction to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens // *Mol. Diagn. Ther.* 2006. Vol. 10, N 1. P. 57–63.

30. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

31. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

32. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная 06.11.2011 руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Г.Г. Онищенко.

33. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А., Пузанов В.А. и др. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / под ред. Л.С. Федоровой. М.; Тверь : Триада, 2013. Гл. 1. С. 8–40.

34. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.

35. Руководство «Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях» / под ред. Л.С. Федоровой. М., 2013.

36. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

37. Профилактика ВИЧ-инфекции. СП 3.1.5.2826–10: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации

от 11.01.2011. № 1 (зарегистрированы в Минюсте РФ 24.03.2011 № 20263). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12084824>.

38. Приказ Минздрава РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

39. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

40. Management of Tuberculosis and HIV coinfection: clinical protocol for the WHO European Region (2013 revision) / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013.

41. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013.

42. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров. М., 2014. 58 с.

43. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.02; June, 2014) / European AIDS Clinical Society. URL: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>

44. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents / Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). 2014 May 1. URL: <http://AIDSinfo.nih.gov>

45. Mfinanga S.G., Kirenga B.J., Chanda D.M. et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* 2014 July. Vol. 14, Issue 7. P. 563–571.

46. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 697–706.

47. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1471.

48. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P., et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1482.

49. Grinsztejn B., De Castro N., Arnold V. et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial // *Lancet Infect. Dis.* 2014 June. Vol. 14, Issue 6. P. 459–467.

50. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // *Туб. и болезни легких.* 2012. № 2. С. 37–43.

51. Зимина В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 44 с.

52. Канестри В.Г., Зимина В.Н., Кравченко А.В. и др. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости // *Инфекционные болезни.* 2012. Т. 10, № 3. С. 5–9.

53. Кравченко А.В., Кузнецова А.В., Козырев О.А. и др. Ингибитор слипания энфовиридов в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2, № 4. С. 35–41.

54. Кравченко А.В., Зимица В.Н. Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2012. № 1. С. 15–21.

55. Пантелеев А.М., Рахманова А.Г. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом // Инфекционные болезни — 2009: альманах. СПб., 2009. С. 150–153.

56. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 45 с.

57. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. Актуальные вопросы. 2013. № 6. Прил. С. 1–32.

58. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). Копенгаген : ВОЗ, 2012. 91 с.

59. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention. USA, 2013. 26 p.

60. Lai R.P., Nakiwala J.K., Meintjes G., Wilkinson R.J. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // Eur. J. Immunol. 2013 Aug. Vol. 43, N 8. P. 1995–2002. doi: 10.1002/eji.201343632.

61. Breton G., Bourgarit A., Pavy S., Bonnet D. et al.; Paradox-TB. Study Group. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. Vol. 16, N 10. P. 1365–1370. doi: 10.5588/ijtld.11.0693.

62. Приказ Минздрава РФ от 13.11.2003 № 547 «Об утверждении учетной формы 263/У-ТВ «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией»».

63. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б. Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Мед. альянс. 2013. № 4. С. 11–17.

64. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: морфологические аспекты // Туб. и болезни легких. 2014. № 6. С. 56–60.

65. Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Комарова Д.В., Куликова Н.А., Васильева М.В. ВИЧ-инфекция (к стандарту патологоанатомического исследования) // Библиотека патологоанатома. Вып. 117. СПб., 2010. С. 3–58.

66. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Арх. пат. 2010. № 2. С. 26–30.

67. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. пат. 2013. № 6. С. 44–47.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

- A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
- A18. Туберкулез других органов, подтвержденный бактериологически и гистологически

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить тактику лечения туберкулеза органов дыхания с применением хирургических методов.

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

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают диагностические и лечебные хирургические методы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз «туберкулез» может быть установлен на основании сопоставимых с туберкулезным воспалением клинических, иммунологических, анамнестических и лучевых данных, включая инструментальную и хирургическую диагностику по показаниям, но требует бактериологического и/или гистологического подтверждения [42] (*уровень D*).

Инструментальные и хирургические методы

Инструментальные и хирургические методы применяются для получения материала и подтверждения диагноза туберкулеза микробиологическими и морфологическими методами, а также для выявления осложнений специфического процесса, уточнения структурных нарушений в органах, выявления и диагностики сопутствующей патологии. Инструментальные методы: трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная пункционная биопсия, трансбронхиальная игольная аспирация лимфоузлов средостения под контролем ультразвука (ультразвуковая бронхоскопия с биопсией лимфоузлов средостения), конфокальная эндомикроскопия, различные виды пункций (плевральная, люмбальная

пункция, заднего свода влагалища и т.д.), лапароскопия, гистероскопия, аспирационная биопсия. Хирургические методы: медиастиноскопия, видеоторакоскопия с биопсией лимфатического узла и легкого, открытая биопсия легкого, раздельное диагностическое выскабливание полости матки, иные лечебно-диагностические операции, биопсия тканей пораженного органа.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

Введение. Диагностические вмешательства выполняются при невозможности установить этиологию поражения легких другими методами диагностики.

Показания. Обоснованные подозрения на злокачественную опухоль, клинико-рентгенологическая картина туберкулеза при отрицательных результатах исследования на МБТ, диссеминированный процесс в легких, лимфоаденопатии средостения.

Сроки. Момент выявления.

Цель хирургического метода. Верификация диагноза.

Виды оперативных вмешательств

- Атипичная резекция участка легкого. Показание: округлое образование в периферических отделах легких или диссеминированный процесс в легких, при отсутствии возможности верифицировать диагноз другими способами.
- Анатомическая резекция легкого. Показание: округлое образование в легком, при отсутствии возможности верифицировать диагноз другими способами.
- Ультразвуковая эндоскопическая аспирация лимфатических узлов средостения. Показания: лимфаденопатия средостения неясной этиологии.
- Видеоторакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения. Показания: лимфоаденопатия средостения, при отсутствии возможности верифицировать диагноз другими способами.
- Медиастиноскопия. Показания: лимфоаденопатия средостения, при отсутствии возможности верифицировать диагноз другими способами.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Общие вопросы показаний к хирургическому лечению

Несмотря на то что в большинстве руководств по программному лечению туберкулеза легких показания к хирургическому лечению ограничены лишь осложнениями туберкулеза, все же ряд публикаций позволяет выделить абсолютные показания к хирургическому лечению туберкулеза легких.

Среди них выделяют:

- высокую вероятность неудачи в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (*уровень С*);
- напряженный пневмоторакс (*уровень С*);

- персистирующее бактериовыделение по мазку или культуре, несмотря на надлежащую химиотерапию, высокий риск рецидива (основываясь на профиле ЛУ и данных радиологических исследований) (*уровень С*);
- прогрессирование туберкулеза, несмотря на надлежащую химиотерапию (*уровень С*);
- туберкулез с множественной или широкой лекарственной устойчивостью, отсутствие положительной радиологической и/или бактериологической динамики в течение первых 3–4 мес химиотерапии, аллергические, токсические и смешанные побочные эффекты лекарств, хронические заболевания ЖКТ, препятствующие эффективной химиотерапии (*уровень С*).

При наличии у больных форм туберкулеза легких с наличием полостей распада основанием для выполнения резекции легкого являются трудности проникновения антибиотиков в полость распада (*уровень С*).

Наиболее часто хирургическое лечение используется в случаях лечения туберкулем и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (*уровень D*).

Считается, что одним из наиболее важных показаний к операции являются необратимые морфологические изменения в легких и других органах дыхания в связи с разрастанием фиброзных тканей при длительном течении туберкулеза (*уровень С*).

В некоторых случаях хирургическое лечение позволяет избежать ошибок при дифференциальной диагностике туберкулемы и рака легких (*уровень С*).

Считается, что даже при отрицательным мазке мокроты у больных с МЛУ к туберкулезу стойкие радиологические фиброзно-кавернозные изменения или разрушенное легкое, свидетельствующие об отсутствии улучшения, являются показанием к операции из-за высокой вероятности рецидива (*уровень С*).

Следует подчеркнуть, что большинство авторов считают, что деструктивные формы туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, с неудачей противотуберкулезной химиотерапии являются в настоящее время основными показаниями к хирургическому лечению с последующей адекватной послеоперационной противотуберкулезной терапией, в то время как операция не считается выбором первого порядка при лечении больных туберкулезом с чувствительными микобактериями (*уровень С*).

Несмотря на то что большинство хирургических операций по поводу туберкулеза легких являются плановыми, помощь при состояниях, непосредственно угрожающих жизни, должна быть оказана как можно быстрее как больным туберкулезом легких с чувствительными, так и лекарственно-устойчивыми микобактериями (*уровень С*).

На основании обзора вышеупомянутых исследований выделены следующие современные показания к хирургическому лечению туберкулеза легких:

- установление диагноза при невозможности исключить (подтвердить) диагноз туберкулеза другими методами диагностики;
- ликвидация источника выделения МБТ при наличии полостей распада на фоне контролируемой химиотерапии;
- ликвидация источника МБТ при туберкулемах на фоне контролируемой химиотерапии;
- осложнения и последствия туберкулеза легких.

По срокам выполнения операции показания к хирургическому лечению туберкулеза легких следует разделять на:

- экстренные:
 - ✧ профузное легочное кровотечение;
 - ✧ напряженный спонтанный пневмоторакс;
- неотложные:
 - ✧ неуклонное прогрессирование туберкулеза, несмотря на адекватную противотуберкулезную химиотерапию;
 - ✧ повторное кровохарканье, которое не может быть остановлено другими методами лечения;
- плановые:
 - ✧ формы деструктивного туберкулеза с продолжающимся бактериовыделением после 4–6 мес контролируемой противотуберкулезной химиотерапии, подтвержденным бактериологическим исследованием и тестом на лекарственную чувствительность;
 - ✧ МЛУ/ШЛУ к туберкулезу, характеризующаяся неудачей противотуберкулезной химиотерапии;
 - ✧ осложнения и последствия туберкулезного процесса (в т.ч. МЛУ/ШЛУ к туберкулезу):
 - спонтанный пневмоторакс и пиопневмоторакс;
 - эмпиема плевры с и без бронхоплеврального свища;
 - аспергиллома;
 - бронхолит;
 - панцирный плеврит или перикардит с дыхательной и/или циркуляторной недостаточностью;
 - посттуберкулезный стеноз трахеи и крупных бронхов;
 - симптоматические посттуберкулезные бронхоэктазы.

Предоперационная подготовка больных

Минимальный объем предоперационного обследования должен включать общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, тестирование на ВИЧ, микроскопию мазка мокроты для выявления кислотоустойчивых микобактерий, микробиологические и молекулярно-генетические исследования для выявления микобактерий туберкулезного комплекса и определения ЛЧ возбудителя, стандартную рентгенографию органов грудной клетки и КТ легких, фибробронхоскопию.

Функциональное обследование пациента должно проводиться совместно с кардиологом и пульмонологом. При этом необходимо учитывать результаты тестирования легочной функции: спирометрии (для оценки жизненной емкости легких и объема форсированного выдо-

ха за 1 с), ЭКГ и эхокардиографии. У больных с пограничными результатами спирометрии (объем форсированного выдоха за 1 с — менее 2,0 л) в план предоперационного обследования необходимо включать перфузионную сцинтиграфию легких, анализ артериальных газов.

Все больные туберкулезом легких, направляемые на операцию (за исключением экстренных и неотложных ситуаций), должны иметь документированные результаты молекулярно-генетических и/или микробиологических исследований, включая тест на лекарственную чувствительность. В неотложных ситуациях рекомендуется проведение исследований мокроты методом ПЦР в режиме реального времени для определения устойчивости к рифампицину.

При выполнении оперативного лечения необходимо избегать прямого контакта с казеозом, обязательным является выполнение бактериологического и гистологического исследований всего операционного материала.

В большинстве случаев противопоказания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких зависят от обширности процесса, состояния функции сердечно-легочной системы и общего состояния пациента (*уровень D*).

Противопоказания к резекции легкого

- Тотальное деструктивное поражение обоих легких.
- Нарушение функции легких: объем форсированного выдоха за 1 с менее 1,5 л и 2,0 л при планировании лобэктомии и пневмонэктомии соответственно.
- Легочно-сердечная недостаточность III–IV степени (классификация NYHA).
- Индекс массы тела до 40–50% от нормального.
- Тяжелые сопутствующие заболевания: декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная или почечная недостаточность.
- Активный туберкулез бронхов.

Особенности выполнения операций при туберкулезе органов дыхания

Хирургический метод в лечении туберкулеза легких с полостью распада

Введение. Формирование полостей на фоне контролируемой химиотерапии, как правило, сопровождается развитием вторичной ЛУ МБТ у большинства больных. Поэтому хирургическая санация полостей распада у больных туберкулезом легких является не только способом лечения, но и действенной мерой профилактики распространения туберкулеза.

Показания. Наличие полости деструкции на фоне контролируемой химиотерапии.

Сроки. При отсутствии бактериовыделения решение о применении хирургического метода должно приниматься не ранее 4 мес с момента начала контролируемой химиотерапии, при наличии бактериовыделения — не ранее 6 мес с момента начала контролируемой химиотерапии согласно результатам теста на лекарственную чувствительность МБТ.

Цель хирургического лечения. Ликвидация источника выделения МБТ.

Виды оперативных вмешательств

- Клапанная бронхоблокация. Показания: сохраняющаяся полость распада у больных туберкулезом на фоне контролируемой химиотерапии при противопоказаниях к резекции легкого.
- Анатомическая сегментэктомия. Показания: туберкулема с распадом, в пределах одного сегмента.
- Анатомическая би-, трисегментэктомия. Показания: туберкулема с распадом в пределах более одного сегмента, при отсутствии очагового поражения за пределами удаляемых сегментов.
- Лоб-, билобэктомия. Показания: туберкулема с распадом, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез с распространением в пределах одной (двух) доли легкого.
- Пневмонэктомия. Показания: кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез с распространением в пределах всего легкого.
- Торакопластика. Показания: кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, при противопоказаниях к резекции легкого.

Хирургический метод в лечении туберкулеза легких без полости распада (туберкулема)

Введение. В настоящий момент хирургическая тактика в отношении туберкулеза без полости распада (деструкции) не является доказанной и может рассматриваться только как возможная опция в лечении (**Класс D**).

Показания. Сохраняющиеся рентгенологические изменения (туберкулемы).

Сроки. При отсутствии бактериовыделения решение о применении хирургического метода должно приниматься не ранее 4 мес с момента начала контролируемой химиотерапии, при наличии бактериовыделения — не ранее 6–8 мес с момента начала контролируемой химиотерапии согласно результатам исследования чувствительности МБТ.

Цель хирургического лечения. Ликвидация источника МБТ для предотвращения возможных рецидивов.

Виды оперативных вмешательств

- Атипичная резекция участка легкого. Показания: туберкулема размером менее 2,0 см при отсутствии очагового поражения в окружающем сегменте.
- Анатомическая сегментэктомия. Показания: туберкулема размером более 2,0 см либо с очаговым поражением в пределах одного сегмента.
- Анатомическая би-, трисегментэктомия. Показания: туберкулема в пределах более одного сегмента, при отсутствии очагового поражения за пределами удаляемых сегментов.

Осложнения и последствия туберкулеза легких

Введение. К осложнениям туберкулеза легких, требующим хирургического лечения, следует относить спонтанный пневмоторакс и пиопневмоторакс, эмпиему плевры с образованием бронхоплеврального свища и без такового, аспергиллому, бронхолит, панцирный плеврит или перикардит с циркуляторной и дыхательной недостаточностью, посттуберкулезный стеноз трахеи и крупных бронхов, симптоматические и хронические посттуберкулезные бронхоэктазы.

Показания. Осложненное течение туберкулеза легких.

Сроки. Определяются клиническим течением заболевания.

Цель хирургического лечения. Ликвидация осложнения.

Возможные операции. Определяются клинической формой осложнения.

Послеоперационное ведение

Краткосрочные и долгосрочные результаты после операции в значительной степени зависят от тщательного ведения больного туберкулезом легких после операции, которое уже началось в отделении интенсивной терапии (**Класс С**).

Ведение включает в себя правильное обезболивание, физиотерапию и дыхательные упражнения, ежедневную рентгенографию грудной клетки в течение первых трех дней, бронхоскопию, если это необходимо, удаление дренажей из грудной клетки после прекращения экссудации.

Противотуберкулезная химиотерапия после операции

Всем пациентам рекомендуется возобновить предоперационные режимы противотуберкулезной химиотерапии, как только они способны принимать лекарства перорально (**Класс С**).

По результатам бактериологического исследования операционного материала проводится коррекция химиотерапии (**Класс С**).

Рекомендуется следующая продолжительность противотуберкулезной химиотерапии.

Для пациентов, положительных по культуре на момент операции:

- с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам — 4–6 мес после конверсии культуры;
- с множественной лекарственной устойчивостью — не менее 18 мес после конверсии культуры;
- с широкой лекарственной устойчивостью — не менее 24 мес после конверсии культуры.

Для пациентов, отрицательных по культуре на момент операции:

- с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам — не менее 4 мес после операции;
- при наличии ЛУ — 6–8 мес после операции.

Однако следует подчеркнуть, что длительность химиотерапии после операции зависит от индивидуальных клинических особенностей каждого пациента (**уровень D**).

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

Для повышения эффективности хирургического лечения туберкулеза нельзя:

- назначать заведомо неадекватный режим химиотерапии в отношении суточных и разовых дозировок, сроков контроля и оценки эффективности лечения в предоперационном периоде;
- ослаблять химиотерапию в послеоперационном периоде;
- отменять прием противотуберкулезных препаратов без крайней необходимости;
- нарушать преемственность стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений, причастных к лечению пациента;
- игнорировать возможности своевременного хирургического лечения;
- не учитывать медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо проводить просвещение пациента, формировать его приверженность к терапии и знакомить с последствиями прерывания курса терапии.

Необходимо сообщать пациенту об ответственности при несоблюдении эпидемических мероприятий и отказе от лечения.

Наблюдение пациентов с туберкулезом должно продолжаться в условиях противотуберкулезного учреждения до полного выздоровления.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Рекомендации по хирургическому лечению туберкулеза легких представляются в Российской Федерации впервые.

Рекомендации:

- описывают применение диагностических и лечебных хирургических методов при различной распространенности, формах и фазах специфического процесса;
- представляют концепцию проведения хирургического этапа лечения туберкулеза легких с различной устойчивостью возбудителя на основании международного консенсуса экспертов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи : методические рекомендации. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.

2. Dara M., Kluge H., Consolidated Action Plan to Prevent and Combat M/XDR-TB in WHO European Region 2011–2015, WHO Regional Office for Europe, October 2011, ISBN 978 92 890 0246 2.

3. Man M.A., Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 42, N 1. P. e9–e12.

4. Pontali E. et al. Rediscovering high technology from the past: thoracic surgery is back on track for multidrug-resistant tuberculosis // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012. Vol. 10, N 10. P. 1109–1115.
5. Kir A. et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006. Vol. 131, N 3. P. 693–696.
6. Kempker R.R. et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12, N 2. P. 157–166.
7. Gegia M. et al. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 16, N 5. P. e391–e396.
8. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012. Vol. 18, N 3. P. 241–245.
9. Xu H.B., Jiang R.H., Li L. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66, N 8. P. 1687–1695.
10. Yaldiz S. et al. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia. 2011. Vol. 17, N 2. P. 143.
11. Kang M.W. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 89, N 5. P. 1597–1602.
12. Dravniece G. et al. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34, N 1. P. 180–183.
13. Park S.K. et al. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 13, N 2. P. 170–175.
14. Shiraishi Y. et al. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 138, N 5. P. 1180–1184.
15. Orki A. et al. The value of surgical resection in patients with multidrug resistant tuberculosis // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 57, N 4. P. 222–225.
16. Wang H., Lin H., Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86, N 5. P. 1640–1645.
17. Torun T. et al. The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007. Vol. 11, N 9. P. 979–985.
18. Mohsen T., Abou Zeid A., Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. Vol. 134, N 1. P. 194–198.
19. Somocurcio J.G. et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru // *Thorax.* 2007. Vol. 62, N 5. P. 416–421.
20. Kim H.J. et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28, N 3. P. 576–580.
21. Takeda S. et al. Current surgical intervention for pulmonary tuberculosis // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 79, N 3. P. 959–963.
22. Chiang C.Y. et al. Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001. Vol. 5, N 3. P. 272–277.

23. Perelman M.I. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis // Chapter in Reichman and Hershfield's Tuberculosis, a comprehensive, international approach, third edition, part A, Lung Biology in Health and Disease. 2006. Vol. 219. P. 459–481.
24. Zaleskis R. Role of surgical methods in the treatment of tuberculosis // Problemy Tuberkuloza. 2001. N 9. P. 3–5.
25. Médecins Sans Frontières-France Armenia mission Tuberculosis (TB) surgery guideline. 16.01.2013.
26. Pomerantz B.J. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 121, N 3. P. 448–453.
27. Blumberg H.M. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167, N 4. P. 603.
28. Jaramillo E. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva : World Health Organization, 2008.
29. Nechayeva O.B., Eismont N.V., Muravyev K.A. Impact of surgical treatments on the tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation // Tuberculosis and Lung Diseases. 2012. N 4. P. 27–34.
30. Giller D.B., Shaikhayev A.Y., Tokayev K.V., et al. Immediate results of surgical treatment in destructive pulmonary tuberculosis patients excreting extreme drug-resistant MBT// Tuberkulez i Bolezni Legkikh. 2010. N 3. P. 18–22.
31. Giller D.B., Asanov B.M., Giller G.V. et al. Mini-invasive surgical treatment for bilateral destructive pulmonary tuberculosis // Tuberkulez i Bolezni Legkikh. 2010. N 5. P. 52–59.
32. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs // Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh. 2009. N 2. P. 42.
33. Garifullin Z.R., Aminev K.K. Efficiency of surgical treatment in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in relation to the course of a disease // Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh. 2009. N 7. P. 41.
34. Garifullin Z.R. Optimization of surgical treatment for patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis // ProblemyTuberkuleza i Bolezney Legkikh. 2007. N 6. P. 9–13.
35. Andrenko A.A., Omel'chuk D.E. Osteoplastic thoracoplasty with concomitant pneumectomy in the surgery of generalized destructive pulmonary tuberculosis // Problemy Tuberkuleza. 2003. N 2. P. 39.
36. Grishchenko N.G., Krasnov V.A., Andrenko A.A. et al. Surgical treatment in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis// Problemy Tuberkuleza. 2003. N 2. P. 36–38.
37. El'kin A.V., IuN L. Long-term results of surgical treatment of pulmonary tuberculosis with respect to the extent of bacterial isolation and to drug resistance of Mycobacterium tuberculosis // Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh. 2002. N 5. P. 28–31.
38. Elkin A.V., RepinYu N., Levashev Yu.N. Treatment for postoperative recurrent pulmonary tuberculosis // ProblemyTuberkuleza i Bolezney Legkikh. 2004. N 2. P. 28–32.
39. Yerimbetov K.D., Enhancing the efficiency of treatment in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis by using a combination of surgery and

adequate chemotherapy // *ProblemyTuberkuleza i Bolezney Legkich*. 2003. N 4. P. 39–41.

40. Порханов В.А. и др. Хирургическое лечение двусторонних форм туберкулеза легких // *Пробл. туб.* 2002. № 4. С. 22.

41. Стрелис А.К. и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS.

42. Frolov G.A., Popkova N.L., Kalashnikov A.V. Results of surgical treatment in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis // *ProblemyTuberkuleza*. 2002. N 7. P. 15–18.

43. Motus I., Bazhenov A., Kildyusheva E. Pneumonectomy in pulmonary tuberculosis. To do or not to do? // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, suppl. 56. P. 2695.

44. Skornyakov S., Motus I., Kildyusheva E. Peculiarities and results of treatment in XDR pulmonary tuberculosis (PTB) // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, suppl. 56. P. 3325.

45. Skornyakov S., Golubev D., Kildyusheva E., Motus I. Management of drug-resistant pulmonary TB. New problems and perspectives // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34, suppl. 53. P. 787.

46. Motus I.Y. et al. Reviving an old idea: can artificial pneumothorax play a role in the modern management of tuberculosis? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006. Vol. 10, N 5. P. 571–577.

47. Motus I.Y., Golubev D.N., Bazhenov A.V. et al. Surgery for pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012. N 6. P. 14–20.

48. Боруш Л.К. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М. : Медицина, 1979. 296 с.

49. Falzon D. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41, N 6. P. 1386–1392.

50. Migliori G.B. et al. The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Drug resistance beyond XDR-TB: results from a large individual patient data meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 42, N 1.

51. Sakula A. Carlo Forlanini, inventor of artificial pneumothorax for treatment of pulmonary tuberculosis // *Thorax*. 1983. Vol. 38, N 5. P. 326–332.

52. Краснов Д.В. и др. Остеопластическая торакопластика, дополненная клапанной бронхоблокацией в лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011. № 2. С. 125.

53. Исмаилов Ш.Ш., Еримбетов К.Д., Зетов А.Ш. Хирургическое лечение туберкулеза легких : методические рекомендации. Алматы, 2009. 18 с.

54. Yerimbetov K. et al. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis // *Med. Health Sci. J. (MHSJ)*. 2011. Vol. 5, N 1. P. 84–87.

55. Kobak M. et al. Resections of lung in cases of cavitary multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, N 12. Suppl. 1. P. 421.

56. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M., Hill A.C. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013. Vol. 17, N 1. P. 6–16.

57. Kempker R.R., Rabin A.S., Nikolaishvili K. et al. Additional drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from resected cavities among patients with

multidrug-resistant or extensively-drug resistant pulmonary tuberculosis // Clin. Infect. Dis. 2012. Vol. 54, N 6. P. e51–e54.

58. Chukanov V.I. et al. Effectiveness of artificial pneumothorax in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant Mycobacteria // Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh. 2003. N 8. P. 22–24.

59. World Health Organization. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. Geneva : World Health Organization, 2009.

60. Гиллер Д.Б., Костенко А.Д., Гиллер Б.М. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Пробл. туб. 2002. № 11. С. 18–21.

61. Гиллер Д.Б. и др. Хирургическое лечение больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // Пробл. туб. и болезней легких. 2004. № 10. С. 23–26.

62. Laserson K.F. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005. Vol. 9, N 6. P. 640–645.

63. Caminero J.A. (ed.). Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris : International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ВЗРОСЛЫХ

■ A18.0. Туберкулез костей и суставов

В других разделах Международной классификации болезней (коды В, М и др.) могут классифицироваться осложнения и последствия костно-суставного туберкулеза по ведущему клиническому синдрому — ортопедическому (деформации, контрактуры), неврологическому (полные и неполные пlegии), дегенеративному и т.д.

ЦЕЛИ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить основные методы диагностики и лечения костно-суставного туберкулеза у взрослых.

Области применения — учреждения первичной медико-санитарной помощи взрослому населению, отделения хирургии, травматологии и ортопедии стационаров, учреждения противотуберкулезной службы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА КОСТЕЙ И СУСТАВОВ И ИЗЛЕЧЕНИЯ

При костно-суставном туберкулезе у взрослых используют термины, определенные клинической классификацией туберкулеза внелегочных локализаций (СПбНИИФ (2003) [5]).

■ По распространенности:

- ✧ **локальные** поражения — один туберкулезный очаг в кости или суставе (для позвоночника — в одном позвоночно-двигательном сегменте);
- ✧ **распространенные** поражения — несколько очагов (зон) туберкулезного воспаления в одном органе (для позвоночника — поражение двух и более *смежных* позвоночно-двигательных сегментов);
- ✧ **множественные** поражения — нескольких костей и/или суставов (для позвоночника — двух и более *не смежных* позвоночно-двигательных сегментов);
- ✧ **сочетанные** (генерализованные, полиорганные) поражения — поражение двух и более систем органов.

■ По типу течения выделяют:

- ✧ **прогрессирующий**;
- ✧ **затихающий**;
- ✧ **хронический** (рецидивирующий или торпидный) активный туберкулез костей и суставов.

Таблица 1. Классификация костно-суставного туберкулеза [5]

| Стадия | Анатомический критерий | Функция |
|-------------|--|---|
| I | Первичный очаг (туберкулезный остит) | Не нарушена |
| II | Прогрессирование в пределах органа (кости, сустава, позвонка) | Не нарушена |
| III | Параоссальное прогрессирование (параартикулярное, паравертебральное) за пределы кости, сустава, позвонка | Нарушена |
| IV | Тотальное разрушение сегмента (сустава, позвонка) | Утрачена |
| Последствия | Деформация, укорочение, нарушение структуры, артроз, остеохондроз | Контрактура, тугоподвижность сустава, неврологический дефицит |

| Заболевание | Стадии активного прогрессирующего заболевания | Осложнения активного процесса | | | Остаточные изменения — специфические | Последствия |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|---|---|--|---|
| | | Воспалительные (специфические) | Ортопедические | Общие хирургические, неврологические и нейротрофические | | |
| Туберкулезный остит (остеомиелит) | I — первичный ограниченный неосложненный очаг (остит) в пределах кости или ее сегмента; II — прогрессирующий неосложненный остит в пределах кости; III — прогрессирующий осложненный остит с абсцессами, свищами, реактивным неспецифическим артритом; IV — прогрессирующий остит с тотальным разрушением сегмента кости | Абсцессы, свищи | Деформации костей и конечностей Реактивный артрит Контрактура Патологические переломы Изменения длины сегмента конечности | Болевой синдром | Обызвествленные абсцессы мягких тканей Ограниченные обызвествленные костные очаги | Деформации костей Изменение длины (укорочение, удлинение) сегмента Конечности |

Продолжение табл. 1

| Заболевание | Стадии активного прогрессирующего заболевания | Осложнения активного процесса | | | Остаточные изменения — специфические | Последствия |
|--|--|--------------------------------|---|---|--|--|
| | | Воспалительные (специфические) | Ортопедические | Общие хирургические, неврологические и нейротрофические | | |
| Туберкулезный артрит: а) туберкулезный остеоартрит; | I — околоуставной остит; II — прогрессирующий остеоартрит с ограниченным поражением одной кости; ограниченный синовит; III — прогрессирующий остеоартрит с распространенным поражением костей, образующих сустав; распространенный синовит; IV — тотальное разрушение сустава | Абсцессы, свищи | Деформации конечностей и суставов (варусная, вальгусная) Нестабильность сустава: вывих, подвывих Ограничение движений в суставе | Болевой синдром | Обызвествленные абсцессы Ограниченные костные очаги | Посттуберкулезный артрит Анкилоз сустава Контрактура, подвывих и вывих, нестабильность сустава |
| б) туберкулезный синовит; туберкулезноаллергический синовит | | Абсцессы, свищи | Деформации конечностей и суставов (варусная, вальгусная) Нестабильность сустава: вывих, подвывих Ограничение движений в суставе | Болевой синдром | Хронический синовит | Посттуберкулезный артрит; контрактура, подвывих и вывих, нестабильность сустава |

Окончание табл. 1

| Заболевание | Стадии активного прогрессирующего заболевания | Осложнения активного процесса | | | Остаточные изменения — специфические | Последствия |
|------------------------------------|---|--------------------------------|---|---|--------------------------------------|--|
| | | Воспалительные (специфические) | Ортопедические | Общие хирургические, неврологические и нейротрофические | | |
| Туберкулезный спондилит | I первичный остит; II — прогрессирующий остит в пределах тела позвонка; III — прогрессирующий остит, осложненный околопозвоночными абсцессами (свищами); ограниченный или распространенный прогрессирующий спондилит без или с околопозвоночными абсцессами; IV прогрессирующий спондилит с тотальным разрушением одного или нескольких позвонков | Абсцессы, свищи | Деформации позвоночника (патологический кифоз, лордоз, сколиоз, смешанные) Нестабильность позвоночника | Болевой синдром Милорадикулопатия: парезы, параличи нарушения функции тазовых органов Пролежни | Остаточные абсцессы | Деформации позвоночника. Блокирование тел позвонков. Нестабильность позвоночника Парезы, параличи Нарушения функции тазовых органов |
| Туберкулезный тендовагинит, миозит | | Абсцессы, свищи мягких тканей | Ограничение движений в суставе | | Обызвествления мягких тканей | Контрактура, тугоподвижность сустава |

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ВЗРОСЛЫХ

- Профилактика туберкулеза костей и суставов заключается в изоляции от больных туберкулезом любой локализации, являющихся бактерио-выделителями.
- Прогноз. Без адекватного, своевременно начатого лечения с обязательным включением хирургических методов прогноз заболевания неблагоприятный, прогрессирование процесса приводит к тяжелым нарушениям опорно-двигательного аппарата, наступлению инвалидности и резкому снижению качества жизни [7].

СКРИНИНГ

Активному выявлению костно-суставного туберкулеза подлежат пациенты из групп риска. К группам риска относят больных:

- с длительно текущим артритом;
- с полиартритом;
- с хроническим остеомиелитом;
- с остеохондрозом, в т.ч. с деформацией позвоночника и радикулопатией;
- с висцеральными болями и нарушением функции тазовых органов неясного генеза;
- перенесших или переносящих туберкулез другой локализации с наличием жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата и интоксикационным синдромом [8].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика туберкулеза костей и суставов базируется на выявлении характерных клинико-лучевых/инструментальных изменений в органах опорно-двигательного аппарата и доказательности специфического характера выявленного поражения.

Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности основывается на общих клинико-анамнестических данных (проявлениях хронической интоксикации — быстрой утомляемости, слабости, потливости, субфебрильной температуры; микрополиадении; одышки, указании на респираторные инфекции и/или пневмонии в анамнезе), выявлении других локализаций туберкулеза (прежде всего — внутригрудных поражений), использовании специфических кожных тестов и иммунологических показателей, не является адекватной (валидной) для доказательства костно-суставного туберкулеза и в данных рекомендациях не рассматривается.

- Диагноз «туберкулез костей и суставов» основывается на клинической картине заболевания, лучевой визуализации поражения, морфологической и бактериологической верификации.
- Для лучевой визуализации туберкулезного поражения костей и суставов должны применяться методы КТ и МРТ.
- Заключение о вероятном туберкулезном поражении костей и суставов должно быть сделано при обнаружении методами лучевой диагностики:

- ✧ остеопороза в зоне поражения;
- ✧ глубокой очаговой контактной деструкции суставных поверхностей;
- ✧ «бухтообразного» дефекта в теле (телах) позвонка с развитием глубокой контактной деструкции без (реже) формирования или с (чаще) формированием кифоза и наличием паравертебральных образований;
- ✧ очагов деструкции в длинных трубчатых костях, чаще в эпиметафизарных отделах, реже — изолированно в эпифизе или метафизе; в плоских и губчатых костях — чаще при поражении грудины, ребер, таранной и пяточной костей);
- ✧ неравномерного сужения или расширения суставной щели (межпозвонкового пространства);
- ✧ параоссальных (параартикулярных, паравертебральных) объемных образований с жидкостным содержимым.
- Больные с подозрением на туберкулез костей и суставов должны быть обследованы для исключения/подтверждения диагноза «туберкулез» с применением методов этиологической диагностики.
- Для подтверждения диагноза «туберкулез костей и суставов» необходимо *подтвердить/исключить* наличие *микобактерий туберкулезного комплекса* в диагностическом материале методами:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени;
 - ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - ✧ посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна—Йенсена и другие яичные среды).
- Для подтверждения диагноза «туберкулез костей и суставов» должны исследоваться биопсийный или операционный материал с применением методов:
 - ✧ ПЦР в режиме реального времени;
 - ✧ микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - ✧ посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна—Йенсена и другие яичные среды);
 - ✧ гистологических и цитологических методов.
- При верификации туберкулезного поражения проводят молекулярно-генетические и микробиологические исследования по определению ЛУ возбудителя для назначения или коррекции адекватной химиотерапии.
- Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для *подтверждения/исключения* наличия *микобактерий туберкулезного комплекса* в диагностическом материале, не должно превышать двух рабочих дней.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения туберкулеза костей и суставов — излечение инфекционного процесса и создание условий для нормального функционирования костно-суставной системы.

Показания для госпитализации в учреждение противотуберкулезной службы — подозрение на туберкулез костей и суставов, основанное на выявлении деструктивных изменений лучевыми методами.

Соблюдаются основные принципы химиотерапии с учетом результатов ЛУ возбудителя [4, 6] (уровень В).

Хирургическое лечение направлено на:

- удаление очага (ов) на разных стадиях специфического воспаления;
- сокращение сроков абациллирования, при отсутствии эффекта от химиотерапии;
- восстановление нарушенных анатомо-функциональных возможностей пораженного органа;
- предотвращение появления новых очагов инфекции в других органах и тканях и обострения (рецидивов) имеющихся.

Тактика хирургического лечения [5, 7, 8] (уровень D).

- Решение о необходимости замещать операционный дефект кости после некрэтомии или нет, основывается на его размерах, расположении, особенностях архитектоники кости в зоне поражения, линиях функциональной нагрузки.
- В качестве основных пластических материалов для замещения очаговых дефектов костей должны использоваться аутокость, донорская аллокость, биологические и небиологические биокомпозиционные материалы (гидроксипатит, би- и трикальцийфосфат, медицинский сульфат кальция, материалы из группы ситаллов, гидроксипатитно-коллагеновые соединения, ксеноматериалы).
- При активных туберкулезных артритах III–IV стадии с обширными дефектами суставных поверхностей проведение операции резекции суставов не рекомендуется. Для восполнения костных дефектов применяются цементные спейсеры, импрегнированные антибиотиками, как этапное хирургическое вмешательство перед операцией эндопротезирования суставов.
- При реконструкции суставов обязательно восстанавливают внутрисуставные соотношения.
- При активном туберкулезном спондилите, при наличии жидкого гноя выполняют этапные операции. На первом этапе выполняется задняя инструментальная фиксация ламинарными конструкциями. На втором — абсцессотомия, некрэтомия, резекция тел позвонков и декомпрессия позвоночного канала. На третьем этапе (через 2–4 нед) производится передне-боковой спондилодез комбинированным небиологическим имплантом. Показания к этапным операциям обосновываются индивидуальной оценкой тяжести состояния пациента, сопутствующих заболеваний, риска осложнений вмешательства.
- При неактивном (затихшем) туберкулезном спондилите многоэтапные комбинированные радикальные реконструктивно-корректирующие операции выполняют одномоментно (одна хирургическая сессия).
- Обязательный компонент вмешательства при наличии деформации у больных спондилитом — инструментальная коррекция и фиксация.
- Стабилизацию позвоночника (передний спондилодез, задняя фиксация) проводят с использованием как костных аутооттрансплантатов, так и опорных небиологических конструкций.
- Синовэктомия — этапная хирургическая манипуляция при выполнении радикально-реконструктивно-восстановительной операции на

суставе. Самостоятельно проводится при туберкулезном или туберкулезно-аллергическом синовите, резистентном к противотуберкулезной химиотерапии.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

- Восстановительное лечение и двигательная реабилитация начинаются сразу после хирургического вмешательства (*сила рекомендации D, уровень доказательности C*).
- Лечение осуществляют в специализированных профильных санаториях федерального уровня и в региональных восстановительно-реабилитационных центрах.
- Пациенты находятся под постоянным наблюдением врачей ортопедов-травматологов или специалистов по внелегочным локализациям туберкулеза противотуберкулезного диспансера по месту жительства с целью раннего выявления рецидивов специфического поражения, новых очагов инфекции и ортопедических последствий специфических поражений скелета, таких как укорочения, деформации костей конечностей, контрактуры суставов, деформации позвоночного столба.

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

- Нельзя исключать диагноз «туберкулез костей и суставов» на основании иммунологических методов (*уровень C*).
- Нельзя лечить активный костно-суставной туберкулез консервативно-ортопедическими методами (противотуберкулезная химиотерапия, гипсовая или аппаратная иммобилизация и т.д.) (*уровень C*).
- При установлении диагноза «костно-суставной туберкулез» необходимо принять все имеющиеся меры для организации необходимого хирургического вмешательства в данном лечебном учреждении или перевода пациента в профильный специализированный стационар. Отказ больного от операции следует рассматривать как неполное информирование больного лечащим врачом о всех рисках и негативных последствиях подобного решения.
- При подозрении на специфическое поражение позвоночника с нестабильностью передней колонны позвоночника вследствие деструкции тел позвонков проведение ламинэктомий не рекомендуется в связи с неминуемым прогрессированием деформации (постламинэктомический кифоз) (*уровень C*).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи : методические рекомендации. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с.
2. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Общие положения ГОСТ Р 56034-2014. Дата введения 01.06.2015. М. : Стандартинформ, 2014. 45 с.
3. Основы доказательной медицины : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. Р.Г. Оганова. М. : Силиция-Полиграф, 2010. 136 с.

4. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva : World Health Organization, 2012. 63 p.
5. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб. : Элби-СПб., 2008. 544 с.
6. Лечение туберкулеза. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения. 4-е изд. ВОЗ на русском языке. 2011. 184 с.
7. Бердес А.И. Клинико-рентгенологическое и социально-экономическое обоснование ранних операций при прогрессирующем туберкулезе тазобедренного сустава : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. 18 с.
8. Сердобинцев М.С., Олейник В.В. Современная организация хирургической помощи и диспансерное наблюдение больных костно-суставным туберкулезом / Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / под ред. Ю.Н. Левашева, А.Ю. Мушкина. СПб., 2008. С. 17–24.
9. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. Национальная ассоциация фтизиатров // Мед. альянс. 2014. № 3. С. 95–106.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

- A18.0. Туберкулез костей и суставов
- Y58.0. Код, используемый для заболеваний, вызванных вакцинным штаммом *M. Bovis BCG*

Применяется как дополнительный код и подразумевает уточнение этиологии заболеваний из других разделов Международной классификации болезней. Осложнения и последствия костно-суставного туберкулеза могут классифицироваться по ведущему клиническому синдрому в других разделах Международной классификации болезней (код М) — ортопедическому (деформации, контрактуры), неврологическому (полные и неполные парезы), дегенеративному и т.д.

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить основные методы диагностики и лечения костно-суставного туберкулеза у детей, в т.ч. костных осложнений противотуберкулезной вакцинации.

Области применения — учреждения первичной медико-санитарной помощи взрослому населению, отделения хирургии, травматологии и ортопедии стационаров, учреждения противотуберкулезной службы.

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Профилактика туберкулеза костей и суставов у детей заключается в изоляции детей от больных туберкулезом легких, являющихся бактериовыделителями.

СКРИНИНГ

Активному выявлению костно-суставного туберкулеза подлежат дети из групп риска.

- Дети, страдающие хроническими воспалительными процессами скелета — остеомиелиты, артриты (по клиническим и лучевым данным).
- Дети с ограниченными деструктивными *костными опухолями*.
- Дети с *рецидивирующими* заболеваниями костей и суставов при кажущемся *адекватном* лечении.
- Пациенты из контингентов противотуберкулезных диспансеров, имеющие жалобы, характерные для поражений скелета.

- Дети, получающие иммуносупрессивную терапию и имеющие жалобы, характерные для поражений скелета.

КЛАССИФИКАЦИЯ

При костно-суставном туберкулезе у детей используют термины, определенные клинической классификацией туберкулеза внелегочных локализаций (СПбНИИФ (2003) [1]).

ДИАГНОСТИКА

Рекомендации ВОЗ (2011) предполагают два уровня доказательности диагноза «туберкулез костей и суставов» [2].

Диагностика туберкулеза костей и суставов базируется на выявлении характерных клинико-лучевых/инструментальных изменений в органах опорно-двигательного аппарата и доказательности специфического характера выявленного поражения.

Диагностика туберкулеза основывается на общих клинико-анамнестических данных (проявлениях хронической интоксикации — быстрой утомляемости, слабости, потливости, субфебрильной температуры; микрополиадении; одышки, указании на респираторные инфекции и/или пневмонии в анамнезе), выявлении других локализаций туберкулеза (прежде всего — внутригрудных поражений), использовании специфических кожных тестов и иммунологических показателей, не является доказательством диагноза «костно-суставной туберкулез» и в данных рекомендациях не рассматривается.

Диагностика специфического поражения костей и суставов основывается на клинической диагностике, лучевой визуализации, морфологической и бактериологической верификации. В соответствии с пораженным отделом скелета общими признаками заболевания являются боль разной степени выраженности, ограничение функции, деформация (конечности, сустава, позвоночника), появление отека, нарушение опорности конечности, склонность к рецидивам и формированию свищей и абсцессов; неврологические нарушения (при поражениях позвоночника) [1].

Клиническая диагностика:

- туберкулезного остита (остеомиелита):
 - ✧ жалобы на боли, ограничение игровой активности;
 - ✧ локальный отек;
 - ✧ температурная реакция — от нормальной до фебрильной;
 - ✧ формирование безболезненных или малоболезненных объемных образований в мягких тканях (абсцессов) с признаками флуктуации, гиперемии кожи, часто — без выраженных изменений общего статуса;
 - ✧ умеренный суставной синдром (при околосуставных оститах), как правило, без существенного уменьшения объема движений суставов и без появления болезненности при движениях в суставах;

- туберкулезного артрита (остеоартрита, синовита):
 - ✧ болевой синдром, связанный с пассивными и активными движениями в суставе — от умеренного до выраженного;
 - ✧ субфебрильная или фебрильная температурная реакция;
 - ✧ суставной синдром: изменение контуров сустава, контрактуры и тугоподвижность;
- туберкулезного спондилита:
 - ✧ деформация позвоночника, чаще одноплоскостная (кифоз), от пуговчатого до остроугольного;
 - ✧ болевой синдром — дорсалгия;
 - ✧ утомляемость, изменение общего самочувствия;
 - ✧ температурная реакция — субфебрильная или фебрильная;
 - ✧ неврологические нарушения, чаще — при поражениях грудных и шейных позвонков, парезы — в 40% наблюдений, грубые параличи — в 12%;
 - ✧ выявление абсцессов в зонах, удаленных от уровня поражения позвоночника, в т.ч. в подвздошных областях, на бедре и т.д.

Лучевая визуализация:

- УЗИ используется для скрининговой визуализации абсцессов, синовитов; имеет высокую субъективность оценки;
- рентгенография — наиболее доступный метод с ограничениями визуализации из-за скиалогического эффекта наложения;
- КТ — оптимальный метод визуализации костных тканей и их разрушений;
- МРТ — метод визуализации как патологии тканей (отека, абсцессов), так и органических структур (например, спинного мозга).

Критерии лучевой диагностики:

- очаг деструкции в кости. В длинных трубчатых костях — чаще в эпиметафизарных отделах, реже — изолированно в эпифизе или метафизе; в плоских и губчатых костях — чаще поражения грудины, ребер, таранной и пяточной костей;
- деструкция формирующих сустав костных образований;
- параоссальные (параартикулярные, паравертебральные) объемные образования с жидкостным содержимым;
- расширение суставной щели и параартикулярный отек (характерно для артрита);
- деструкция тел позвонков *без* (реже) формирования или *с* (чаще) формированием кифоза и наличием паравертебральных образований.

Патоморфологическое исследование:

- цитологическое исследование содержимого (отделяемого) из свищей, пунктатов патологических очагов, биопсии мягких тканей, трепанобиопсии костных очагов;
- гистологическое исследование тканевого материала, полученного в результате соскоба со стенок свища, диагностической биопсии, лечебно-диагностических операций.

Бактериологическое исследование [3, 4]:

- микроскопия для обнаружения кислотоустойчивых бактерий с окраской по Цилю–Нильсену;

- люминесцентная микроскопия с окраской аурмином О;
- посев на жидкие (с использованием автоматического анализатора Bactec MGIT 960/320) и твердые (Левенштейна–Йенсена, Финна-2) среды;
- молекулярно-генетическая диагностика методом ПЦР (на ДНК МБТ), в т.ч. тестирование генов, ответственных за ЛУ микобактерий.

Посев на жидкие среды настоятельно рекомендуется (сила рекомендаций С).

Перед началом лечения рекомендуется провести посев диагностического материала с последующим определением ЛЧ МБТ (сила рекомендаций С).

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения туберкулеза костей и суставов у детей — излечение локального инфекционного поражения, ликвидация развившихся осложнений и создание условий для нормального роста и развития скелета ребенка.

Показания для госпитализации — подозрение на туберкулез костей и суставов у ребенка.

Лечение туберкулеза костей и суставов включает следующее.

- **Комплексную противотуберкулезную химиотерапию**, которая проводится в соответствии с установленной лекарственной чувствительностью микобактерий (Приказ № 109 Минздрава; Клинические рекомендации по химиотерапии туберкулеза; Клинические рекомендации по химиотерапии туберкулеза у детей). Противотуберкулезную химиотерапию начинают при установлении диагноза в противотуберкулезном диспансере. Длительность этиотропной терапии *в предоперационном периоде* определяется сроком, необходимым для организации перевода ребенка в специализированное отделение хирургии костно-суставного туберкулеза у детей (ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России). В послеоперационном периоде терапию продолжают на фоне реабилитационно-восстановительного лечения. При подтверждении вакцинальной этиологии костного поражения из схем лечения костно-суставного туберкулеза у детей исключают пиразинамид. Длительность комплексной химиотерапии в послеоперационном периоде определяют с учетом генерализации туберкулеза и данных о ЛЧ микобактерий.
- **Хирургическое лечение** активного костно-суставного туберкулеза у детей проводят в соответствии с принципами радикального удаления патологических тканей и адекватной реконструкции пораженного отдела скелета. Место проведения — специализированная детская хирургическая клиника ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).
Особенности операций у детей:

- ✧ основные пластические материалы для замещения очаговых дефектов костей у детей — донорская аллокость и небиологические резорбируемые биокompозитные материалы (гидроксиапатит, би- и трикальцийфосфат, медицинский сульфат кальция) [5] — **сила рекомендации С**;
- ✧ костную пластику метаэпифизарных дефектов осуществляют с раздельным заполнением дефектов эпифиза и метафиза — **сила рекомендации D**;

- ✧ при активных туберкулезных артритах у детей, даже при обширных разрушениях, проведение резекции суставов не рекомендуется — **сила рекомендации D**;
- ✧ при реконструкции суставов обязательно восстанавливают внутрисуставные соотношения, выполняя одномоментно либо вторым этапом корригирующие параартикулярные остеотомии — **сила рекомендации D**;
- ✧ при туберкулезном спондилите у детей многоэтапные комбинированные радикальные реконструктивно-корригирующие операции выполняют, по возможности, одномоментно (одна хирургическая сессия) [6] — **сила рекомендации C**;
- ✧ обязательный компонент вмешательства при наличии деформации у больных спондилитом детей — инструментальная коррекция и фиксация — **сила рекомендации C**;
- ✧ стабилизацию позвоночника у детей (передний спондилодез, задняя фиксация) проводят с использованием как костных ауто- и аллотрансплантатов, так и опорных небиологических конструкций [6] — **сила рекомендации C**.

При парезах, параличах, нарушении тазовых функций проводят также комплексное реабилитационное лечение, направленное на восстановление неврологического статуса пациента.

При сопутствующей патологии для решения вопросов, касающихся терапевтического лечения и возможности проведения хирургических операций, для консилиума привлекаются профильные специалисты — невролог, кардиохирург, нейрохирург, эндокринолог, иммунолог и т.д.

Диагностику и лечение костно-суставного туберкулеза у детей, больных первичными иммунодефицитами [хроническая гранулематозная болезнь, интерферон гамма/интерлейкин 12 (INF γ / IL12) сцепленный иммунодефицит, ТКИН и др.] проводят индивидуально с учетом типа иммунодефицита под контролем специалиста по клинической иммунологии [7].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ, ОБУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТА

- Восстановительное лечение и двигательная реабилитация начинаются сразу после хирургического вмешательства. Современные методы хирургического лечения, ортезирования и аппаратного лечения позволяют сократить период послеоперационной иммобилизации при туберкулезных оститах до 2–3 нед, при артритах (в зависимости от варианта реконструкции) — от нескольких дней до 2–3 мес, при спондилите — до 5–7 дней.
- В отсроченном периоде лечение осуществляют в специализированных профильных санаториях федерального уровня (например, санаторий «Кирицы» в Рязанской области) и в региональных восстановительно-реабилитационных центрах.
- На фоне продолжающегося роста скелета пациенты находятся под постоянным наблюдением врачей ортопедов-травматологов по месту жительства и, заочно, под наблюдением сотрудников ФГБУ «СПбНИИФ»

Минздрава России с целью раннего выявления рецидивов специфического поражения, новых очагов инфекции и ортопедических последствий специфических поражений скелета, таких как укорочения, деформации костей конечностей, контрактуры суставов, деформации позвоночного столба.

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

- Нельзя исключать диагноз специфического туберкулезного поражения костей и суставов у детей на основании нормергических или отрицательных кожных туберкулиновых тестов.
- При подозрении на специфическое поражение скелета проведение открытых биопсий, вскрытие абсцессов не рекомендуется в связи с риском формирования ятрогенных свищей и вторичного инфицирования.
- При подозрении на специфическое поражение позвоночника проведение ламинэктомий не рекомендуется в связи с неизбежным развитием тотальной нестабильности и прогрессированием деформации (постламинэктомический кифоз).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб. : Элби-СПб., 2008. 544 с.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения. 4-е изд. ВОЗ на русском языке, 2011. 184 с.
3. Мушкин А.Ю., Малярова Е.Ю., Маламашин Д.Б., Оттен Т.Ф. и др. 14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей // Мед. альянс. 2013. № 2. С. 49–52.
4. Потапова Ю.С., Оттен Т.Ф., Малярова Е.Ю., Вишневский Б.И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей VCG-оститов у детей // Туб. и болезни легких. 2011. № 7. С. 24–29.
5. Мушкин М.А., Першин А.А., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю. Сравнительный рентгенологический анализ остеорепаляции после радикально-восстановительных операций, проведенных с использованием различных пластических материалов у детей с деструктивными поражениями костей // Гений ортопедии. 2012. № 1. С. 102–105.
6. Мушкин А.Ю., Першин А.А., Евсеев В.А., Коваленко К.Н. Особенности хирургической стабилизации позвоночника у детей при туберкулезном спондилите, осложненном грубым кифозом // Пробл. туб. и болезней легких. 2006. № 11. С. 46–50.
7. Мушкин А.Ю., Галкина Е.В., Малярова Е.Ю., Кондратенко И.В. и др. Деструктивные поражения костей при микобактериальных процессах у детей с первичными иммунодефицитами (клинико-диагностические и тактические особенности) // Вопр. соврем. педиатрии. 2011. № 10. С. 60–64.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

- R00—R99. Аномальные реакции на туберкулиновую пробу
- Z03.0. Туберкулез сомнительной активности и дифференциально-диагностические случаи

ЦЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ОБЛАСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель клинических рекомендаций — представить основные положения в диагностике и лечении ЛТИ.

Область применения — медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению, специализированную и высокотехнологичную помощь больным туберкулезом.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактикой ЛТИ может служить своевременное выявление больного туберкулезом до появления бактериовыделения, что будет способствовать снижению уровня заболеваемости.

СКРИНИНГ

Скрининг ЛТИ в РФ проводится в детском и подростковом возрасте. У взрослого населения по заключению экспертов ВОЗ, наиболее целесообразно проведение скрининга ЛТИ в группах высокого риска.

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции подразумевает выявление латентной инфекции, интерес к которой возрос в конце XX века. Это объясняется пониманием того, что ЛТИ — «резервуар» туберкулеза. При отсутствии контроля за ЛТИ все усилия по борьбе с туберкулезом становятся бессмысленными [1, 4, 20].

По оценкам ВОЗ, треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза. Лица, у которых диагностирована ЛТИ, не имеют признаков или симптомов туберкулеза, но они подвержены высокому риску развития активного туберкулеза в 5–10% случаев в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования [20, 30, 32, 42]. Еже-

годное соотношение «активный туберкулез/ЛТИ» составляет примерно 1:1000 [20]. Предотвратить развитие активного туберкулеза возможно путем своевременного выявления и профилактического лечения ЛТИ.

Сегодня всем мировым сообществом выделены четыре основных направления в борьбе с туберкулезом, которые отражены в документе «Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.» от 14 марта 2014 г. [4], где ранняя диагностика туберкулеза, включающая всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность, систематический скрининг лиц, находившихся в контакте и групп повышенного риска, является приоритетным направлением.

В РФ скрининг ЛТИ осуществляется только в детском и подростковом возрасте проведением массовой туберкулинодиагностики с применением пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л [11, 19, 21]. С 2014 г. постановка пробы Манту с 2 ТЕ осуществляется только у детей до 6 лет 12 мес с целью выявления ЛТИ и отбора детей на ревакцинацию БЦЖ.

Расшифровка генома *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG привела к разработке современных высокоспецифичных (87–94%) тестов *in vitro* (IGRA-тесты: квантифероновый тест и ELISPOT) [17, 23, 32, 33, 36, 43, 44] и *in vivo* (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, которые позволяют на ином уровне проводить диагностику туберкулеза и ограничить применение пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л) [3, 12, 15, 16, 22, 25, 28, 35].

Многочисленные исследования доказали низкую информативность пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулезной инфекции [1, 5, 6, 9, 14, 18, 21], что позволило отказаться от дальнейшего применения пробы Манту с 2 ТЕ в детском возрасте.

С 7 до 17 лет (включительно) ежегодно проводится постановка пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг), что обусловлено высокой информативностью теста в диагностике туберкулезной инфекции [14, 21].

Диагностика ЛТИ среди взрослого населения в настоящее время не проводится. Однако многочисленными международными исследованиями доказана целесообразность проведения скрининга среди групп риска по развитию ЛТИ с использованием высокоспецифичных иммунологических тестов (IGRA-тесты, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) с дифференцированным подходом в их применении.

Обязательному обследованию на наличие ЛТИ подлежат группы риска [20]:

- ЛЖВ;
- лица, имеющие контакт с больным туберкулезом;
- лица, получающие лучевую, цитостатическую, системную глюкокортикостероидную терапию, иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты;

- лица, находящиеся на лечении с замещением функции почек;
- пациенты с пневмоконииозами;
- социально дезадаптированные группы населения;
- потребители наркотиков;
- прибывшие из мест лишения свободы;
- медицинские работники;
- мигранты из стран с высоким бременем туберкулеза;
- лица, имеющие сопутствующие заболевания, способствующие снижению иммунитета (например, сахарный диабет и т.д.).

Диагностика ЛТИ включает четыре этапа:

- **первый этап** — оценка группы риска, сопутствующей патологии, иммунологического статуса пациента для выбора иммунологического теста;
- **второй этап** — проведение и оценка результатов иммунологического теста;
- **третий этап** — исключение активного туберкулеза при положительном результате иммунологического теста;
- **четвертый этап** — констатация состояния ЛТИ и проведение превентивного курса терапии.

Проведение диагностики ЛТИ в настоящее время возможно только с применением иммунологических методов.

Состояние ЛТИ может быть констатировано только после исключения активной туберкулезной инфекции [20, 21, 23, 38] (*уровень В*).

Первый этап обследования

Данный этап соответствует скринингу ЛТИ в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и включает проведение иммунологической диагностики.

Лица с положительными результатами на иммунологические тесты отбираются:

- при массовом обследовании детского и подросткового населения (скрининг — просеивание);
- при индивидуальном обследовании лиц из групп риска.

Применение IGRA-тестов в скрининге ЛТИ более рентабельно, чем постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л [20, 23, 38] (*уровень В*).

На данном этапе проводится дифференцированный подход к применению тестов *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и тестов *in vitro* (IGRA-тестов) после оценки группы риска, сопутствующей патологии, иммунологического статуса пациента для выбора иммунологического теста, наличия противопоказаний к постановке тестов *in vivo* (см. рис. 1).

Комплекс диагностических мероприятий при оценке состояния пациента перед постановкой иммунологического теста должен включать:

- сбор анамнеза жизни;
- оценку клинической симптоматики;
- оценку сопутствующей патологии;
- выбор иммунологического метода.

Сбор анамнеза жизни

Комплекс вопросов, направленных на определение пациента в группу риска и возможность выбрать иммунологический тест, включает:

- наличие ВИЧ-инфекции и других инфекций;
- наличие контакта с больными туберкулезом (длительность, периодичность, наличие бактериовыделения у больного туберкулезом, сведения о ЛУ);
- предыдущее обследование или лечение у фтизиатра;
- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов (эндокринная патология, аллергологический анамнез (лекарственная и пищевая аллергия, патологическая реакция на введение лекарственных препаратов, реакции на прививки), наличие иммунодефицита (первичного или вторичного);
- длительное лечение какими-либо препаратами;
- последнее прохождение диспансеризации или обследования у специалистов;
- потребление наркотических средств;
- место работы;
- срок и страна миграции;
- наличие судимости.

Объективные методы обследования, оценка жалоб, клинической и респираторной симптоматики

Проводится объективный осмотр и общая оценка состояния пациента:

- оценка физического развития, термометрия, осмотр, физикальное исследование, индекс массы тела;
- оценка наличия жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации;
- оценка проявлений сопутствующих заболеваний и степени функциональных расстройств.

Оценка сопутствующей патологии

Оценивается состояние всех органов и систем:

- кожные покровы, мягкие ткани, кости и суставы;
- периферические лимфатические узлы;
- дыхательная система;
- сердечно-сосудистая система;
- ЖКТ;
- мочеполовая система;
- эндокринная система;
- нервно-психический статус.

Выбор иммунологического метода

Выбор иммунологического метода зависит от наличия сопутствующей патологии и приверженности пациента к тому или иному методу (*in vivo* или *in vitro*) (рис. 3):

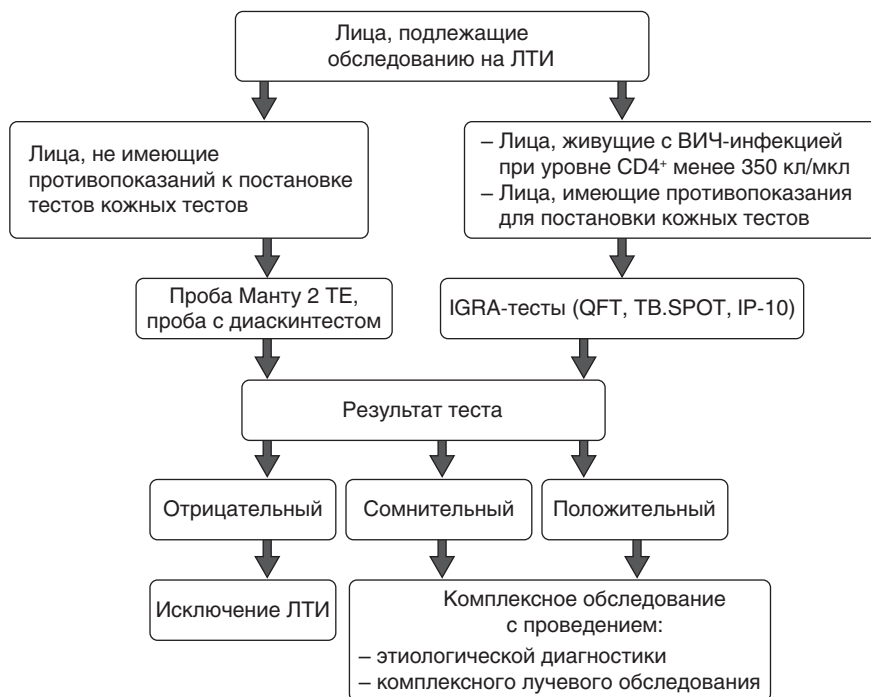


Рис. 3. Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции

- наличие отягощенного аллергологического анамнеза и аллергических реакций к компонентам тестов может быть причиной провокации обострения заболевания и/или получения ложноположительной реакции на тест *in vivo*, что требует применения альтернативных методов — IGRA-тестов (*уровень D*);
- ЛЖВ при уровне CD4⁺ более 350 кл/мкл предпочтительнее проведение диагностики ЛТИ с применением IGRA-тестов [41, 44] (*уровень B*);
- ЛЖВ при уровне CD4⁺ менее 350 кл/мкл проведение диагностики ЛТИ возможно только с применением IGRA-тестов, где предпочтение отдается ELISPOT с учетом характеристик диагностикума [44] (*уровень B*);
- лицам, получающим лучевую, цитостатическую, системную глюкокортикостероидную терапию, иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты, предпочтительнее проводить диагностику ЛТИ с применением IGRA-тестов [39] (*уровень D*);
- пациентам с первичным или вторичным иммунодефицитом предпочтительнее проводить диагностику ЛТИ с применением IGRA-тестов [42] (*уровень D*).

Положительный результат иммунологического теста является показанием для направления из медицинского учреждения общей лечебной сети на консультацию к фтизиатру и проведения комплексного обследования с применением всех методов этиологической, лучевой и инвазивной диагностики туберкулеза.

Второй этап обследования

Выбор иммунологического метода проводится с учетом возраста, сопутствующей патологии и желания пациента.

Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении) — готовые к употреблению растворы туберкулина. Препарат представляет собой раствор очищенного туберкулина в фосфатном буфере с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве консерванта — бесцветная прозрачная жидкость. Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл. Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ в 0,1 мл и других дозировок препарата.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л рекомендована к применению у детей с 1 до 7 лет с целью выявления раннего инфицирования МБТ и отбора детей для ревакцинации БЦЖ [14, 21].

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении. Диагностикум представляет собой два белка, соединенных вместе (ESAT6/CFP10), синтез которых кодируется в уникальной (отличной от других микобактерий) в области генома *M. tuberculosis*, что обуславливает высокую чувствительность (от 84,2 до 96,2%) и специфичность (от 79,1 до 84,6%) теста [5, 6, 9, 15, 18].

Техника постановки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) идентична постановке пробы Манту с 2 ТЕ и представлена в инструкции по применению препарата (инструкция по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ® утверждена 19.06.2008. Регистрационный номер ЛСР—006435/08 от 11.08.2008).

Действие препарата ДИАСКИНТЕСТ® основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены.

При проведении пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении у лиц с туберкулезной инфекцией определяют специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Результат пробы оценивают через 72 ч с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата.

Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении может быть:

- отрицательной — при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2–3 мм (возможно в виде сынячка);
- сомнительной — гиперемия любого размера;
- положительной — при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Данный тест может использоваться для диагностики ЛТИ и уточнения диагноза «туберкулез».

IGRA-тесты — иммунологические методы, основанные на стимуляции Т-лимфоцитов пептидными антигенами [ESAT-6 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein)] и выработке интерферона- γ , секретируемого клетками крови инфицированного МБТ человека.

Иммуноферментный СПОТ-метод (ELISPOT). ELISPOT для диагностики туберкулеза инфекции *in vitro*. Зарегистрирован в РФ с 2012 г. (рег. уд. № ФСЗ 2012/648).

Тест основан на количественной оценке сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами [ESAT-6 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein)], которые присутствуют в нуклеотидной последовательности *M. tuberculosis*, но при этом отсутствуют у *M. bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) [23, 37, 44].

Данный тест является высокоинформативным в диагностике туберкулезной инфекции и рекомендован для диагностики ЛТИ и уточнения диагноза туберкулеза [20, 37, 44]. Является методом выбора при наличии ВИЧ-инфекции.

Квантифероновый тест. Тест для диагностики туберкулеза *in vitro*. Квантифероновый тест зарегистрирован в РФ с 2010 г. (рег. КРД № 5393 от 02.02.2010 приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 №1682-Пр/10). Основан на оценке продукции интерферона- γ после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток смесью специфических пептидов (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Проводится количественное определение интерферона- γ методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Данный тест является высокоинформативным в диагностике туберкулезной инфекции и рекомендован для диагностики ЛТИ и уточнения диагноза «туберкулез» [20, 21, 23, 37, 42].

Организация обследования на латентную туберкулезную инфекцию

Обследование лиц на ЛТИ может проводиться в учреждениях первичной медико-санитарной помощи.

Медицинские организации должны обеспечить:

- доступность обследования вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента;

- использование методов исследования с доказанной эффективностью с целью наиболее полного удовлетворения требований к качеству диагностики и контроля лечения лиц с ЛТИ;
- высокое качество, экономическую эффективность и безопасность лабораторных исследований.

Организация исследований должна обеспечивать получение результатов исследования в кратчайшие сроки и их наибольшую достоверность, возможные при применении методов последнего поколения и внедрении системы управления качеством во всех лабораториях, проводящих исследования для подтверждения состояния ЛТИ и исключения диагноза «туберкулез» при получении положительного результата на иммунологический тест, вне зависимости от уровня подчиненности и вида исследований.

Положительный результат иммунологического теста (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, IGR-теста) диктует необходимость направления пациента в противотуберкулезное учреждение с целью проведения диагностики активного туберкулеза [2, 5, 7, 21, 9, 15, 18].

Третий этап обследования

Диагностика активной туберкулезной инфекции проводится по общим принципам.

Диагноз «туберкулез» может быть установлен и верифицирован на основании данных клинических, лучевых, лабораторных методов исследований, включая использование инструментальных (инвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала.

Диагноз «туберкулез» может быть установлен при наличии клинической, иммунологической и рентгенологической симптоматики без подтверждения диагноза бактериологическим и/или гистологическим методом (*уровень D*).

При условии установления туберкулеза необходимо проведение дальнейшей верификации диагноза всеми доступными методами (*уровень D*).

Четвертый этап обследования

Полученные в результате комплексного обследования данные позволяют установить и/или исключить диагноз «активный туберкулез» или установить состояние ЛТИ.

Диагноз «туберкулез» верифицирован при выявлении МБТ бактериологическими или МГМ, а также характерных морфологических изменений в диагностическом материале гистологическим методом (*уровень A*).

Состояние ЛТИ возможно констатировать при отсутствии клинической симптоматики, бактериовыделения, характерных для туберкулеза рентгенологических изменений у лиц с положительными результатами иммунологических тестов (*уровень B*).

ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции

Предотвратить развитие активной туберкулезной инфекции при наличии ЛТИ возможно проведением превентивного курса терапии [20, 45] (*уровень В*).

Основной целью превентивного лечения при ЛТИ является предотвращение развития заболевания активным туберкулезом. В настоящее время отсутствует единое мнение экспертов по поводу выбора схемы превентивной терапии ЛТИ [20].

Могут быть предложены следующие варианты превентивного лечения:

- прием изониазида в течение 6 мес;
- прием изониазида в течение 9 мес;
- прием изониазида и рифампицина в течение 3–4 мес;
- прием рифампицина в течение 3–4 мес.

Наиболее предпочтительная схема лечения: прием изониазида и рифампицина в течение 3 мес [45] (*уровень А*).

В детском возрасте лечение проводится от 3 до 6 мес (изониазидом или изониазидом и пиразинамидом; или изониазидом и рифампицином) противотуберкулезными препаратами [21, 40] (*уровень С*).

Дозы и порядок приема противотуберкулезных препаратов:

- препараты назначают с учетом возраста и веса пациента (см. приложение 3).

В детском и подростковом возрасте препараты могут назначаться по показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей / законного представителя [21].

Превентивная терапия должна сопровождаться контролем побочных действий противотуберкулезных препаратов с ежемесячным исследованием *клинических анализов крови и мочи, определением содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови — не реже 1 раза в мес.*

Ведение лиц с латентной туберкулезной инфекцией в особых ситуациях

Превентивная терапия у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией

ЛЖВ рекомендуется лечение изониазидом не менее 6 мес и раннее назначение АРВТ до возникновения выраженного иммунодефицита (*уровень D*).

Рекомендации по назначению рифампицина и рифабутина с АРВТ представлены в приложении 4. В настоящее время нет единого мнения экспертов о назначении превентивного курса лечения у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Превентивная терапия на фоне сахарного диабета

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль компенсации нарушений углеводного обмена. Рифампицин и изониа-

зид способствуют гипергликемии, следовательно, необходим тщательный подбор сахароснижающей терапии [13, 21] (*уровень D*).

Превентивная терапия при почечной недостаточности

Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия крови (еженедельно в течение первого месяца приема противотуберкулезных препаратов, затем — ежемесячно). Проводится коррекция дозы препаратов (см. приложение 5).

Превентивная терапия при нарушениях функции печени

Противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин) назначают при высоком риске развития туберкулеза (контакт с больным туберкулезом, назначение стероидной терапии), обеспечив строгий мониторинг печеночных ферментов при использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в четыре и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Превентивная терапия при заболеваниях, сопровождающихся развитием судорожных состояний

Во всех случаях лечение ЛТИ назначают под контролем невропатолога, прием противосудорожных препаратов осуществляют по рекомендации специалиста.

Превентивная терапия на фоне беременности

Превентивная терапия ЛТИ на фоне беременности не проводится. В послеродовом периоде необходимо проведение рентгенологического обследования.

ЧЕГО СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

Нельзя констатировать состояние ЛТИ без исключения активного туберкулеза с применением всех доступных методов этиологической и лучевой диагностики [20, 21] (*уровень B*).

Нельзя исключать диагноз «туберкулез» у пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании отрицательных кожных туберкулиновых тестов [20] (*уровень B*).

Нельзя исключить диагноз «туберкулез» только на основании иммунологических тестов у пациентов при состоянии глубокой иммуносупрессии (уровень CD 4⁺ менее 100 кл/мкл) [20] (*уровень B*).

Нельзя оставлять пациента без назначения превентивной терапии при выявлении ЛТИ [20, 29, 30, 31, 32] — *уровень доказательности B, сила рекомендации B*.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Наблюдение лиц с ЛТИ должно продолжаться по меньшей мере в течение 5 лет с момента установления ЛТИ в связи с высоким риском развития туберкулеза именно в этот промежуток времени (*уровень B*).

В случае сохранения действия факторов риска заболевания туберкулезом (сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия) лица с ЛТИ должны обследоваться 2 раза в год с целью выявления активного туберкулеза.

ОТЛИЧИЕ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТ ДРУГИХ

Рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ:

- представляются в Российской Федерации впервые;
- дают определение ЛТИ;
- регламентируют проведение диагностических мероприятий по диагностике ЛТИ;
- определяют тактику проведения превентивной терапии при диагностике ЛТИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях / В.А. Аксенова [и др.] // Доктор.ру. 2012. № 4. С. 27–29.
2. Возможности и ограничения теста QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулеза легких / Е.В. Васильева [и др.] // Туб. и болезни легких. 2013. № 2. С. 13–17.
3. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей / Л.В. Слогоцкая [и др.] // Вопр. диагностики в педиатрии. 2011. № 2. С. 20–25.
4. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.: доклад Секретариата / Всемирная организация здравоохранения; Исполнительный комитет. Сто тридцать четвертая сессия EB134/12 Пункт 6.1 предварительной повестки дня, 29 ноября 2013 г.
5. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Зубарева С.В. Возможности применения Диаскинтеста® в практической работе врача-педиатра // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92, № 1. С. 65–68.
6. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Мед. иммунология. 2013. Т. 15, № 1. С. 37–44.
7. Инновационные подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей / Ю.П. Чугаев [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. 2014. № 1. С. 119–127.
8. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / Журавлев В.Ю. [и др.] // Мед. акад. журн. 2009. № 4. С. 68–75.
9. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза / В.И. Киселев [и др.] // Пробл. туб. и болезней легких. 2009. № 2. С. 11–16.
10. Моисеева Н.Н., Аксенова В.А., Одинец В.С. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ // Туб. и болезни легких. 2014. № 2. С. 45–52.

11. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России / В.А. Аксенова [и др.] // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011. Т. 10, № 4. С. 2–7.
12. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении / Е.С. Овсянкина [и др.] // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2009. № 1. С. 16–19.
13. Проекты методических рекомендаций. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе) // *Мед. альянс*. 2012. № 1. С. 5–38.
14. Приказ № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
15. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиннов А.В. Диаскинтест — новый метод выявления туберкулеза // *Туб. и болезни легких*. 2011. № 6. С. 17–22.
16. Слогодкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе — история и современность // *Туб. и болезни легких*. 2013. № 5. С. 39–46.
17. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалоук И.Ф. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного и квантиферонового теста в определении активности туберкулезной инфекции у детей // *Мед. альянс*. 2013. № 1. С. 86–91.
18. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова [и др.] // *Туб. и болезни легких*. 2014. № 11. С. 23–29.
19. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. : аналитический обзор. М., 2013. 280 с.
20. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией / ВОЗ. 2015.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, И.Ф. Довгалоук, Н.И. Клевно и др. М., 2014. 28 с. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2, свободный. Загл. с экрана.
22. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements / L. Wang [et al.] // *Thorax*. 2002. Vol. 57, N 9. P. 804–809.
23. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis // *Chest*. 2010. Vol. 137, N 4. P. 952–968.
24. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis // *Chest*. 2012. Vol. 142, N 1. P. 63–75.
25. Diagnosis of Tuberculosis of the Intrathoracic Lymph Nodes in Children with the Use of New Immunologic Tests / A. Starshinova [et al.] // *Int. J. Med. Sci. Biotechnol.* 2013. Vol. 1, Issue 4. P. 1–8.
26. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 2014. 448 p.

27. Immunological parameters in children with tuberculosis disease and latent tuberculosis infection / A. Starshinova [et al.] // Online International Interdisciplinary Research Journal. 2014. Vol. 4, Issue 5. P. 1–6.

28. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis / E. Chiappini [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2012. Vol. 25, N 3. P. 557–564.

29. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis / A.M. Mandalakas [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011. Vol. 15, N 8. P. 1018–1032.

30. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis / E. Chiappini [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2012. Vol. 25, N 3. P. 557–564.

31. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis / A.K. Detjen [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 45. P. 322–328.

32. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test / B. Kampmann [et al.] // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33, N 6. P. 1374–82.

33. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States// MMWR Recomm. Rep. 2005. Vol. 54, No. RR-15. P. 49–55.

34. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis / M. Ruhwald [et al.] // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 1607–1615.

35. Efficiency of Immunological Methods in the Diagnosis of Active Tuberculosis in Children / A. Starshinova [et al.] // J. US China Med. Sci. 2014. Vol. 11, N 1. P. 1–8.

36. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection, United States, 2010 / G.H. Mazurek [et al.] // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 59, N RR-05. P. 1–25.

37. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update / R. Diel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183, N 1. P. 88–95.

38. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Molebogeng X. Rangaka [et al.] // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12, Issue 1. P. 45–55.

39. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149, N 3. P. 177–184.

40. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update / S. Sollai [et al.] // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14, suppl. 1. P. 6.

41. Hernández-Garduño E. Predictive value of the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the development of active tuberculosis disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 178, N 12. P. 1282.

42. Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // Lancet Infect. Dis. 2004. Vol. 4, N 12. P. 761–776.

43. Streeton J.A., Desem N., Jones S.L. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998. Vol. 2. P. 443–450.
44. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice / T. Meier [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005. Vol. 24. P. 529–536.
45. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis / H.R. Stagg [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161, N 6. P. 419–428.
46. Tuberculosis in Russia its history and its status today / P. Yablonskii [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191, N 4. P. 372–376.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ПЕРЕЧЕНЬ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

1. Наборы реагентов для определения роста и чувствительности микобактерий на жидкой питательной среде в системе автоматического учета роста ВАСТЕС MGIT 960/320 (производство BD «Бектон Дикинсон энд Компании», США). Регистрационное удостоверение ФСЗ 2009/04404 от 27.05.2009.

2. Набор реагентов SD BIOLINE Туберкулез Антиген МРТ64. Регистрационное удостоверение ФСЗ (производство SD, Корея). Регистрационное удостоверение № 2009/05702 от 09.12.2009.

3. Набор реагентов идентификационный тест BD MGIT TBc для диагностики туберкулеза BD MGIT™ TBc ID Test Device (производство BD «Бектон Дикинсон энд Компании» США). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/06481 от 21.04.2011.

4. Панель RARMICO для быстрорастущих микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов (производство TREK Diagnostic Systems, Magellan Biosciences Sensititre, Англия). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02636 от 17.09.2008.

5. Панель SLOWMYCO, MIC для медленно растущих микобактерий (производство TREK Diagnostic Systems, Magellan Biosciences Sensititre, Англия). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02636 от 17.09.2008.

6. Комплект реагентов «Проба-Рапид». Комплект реагентов для выделения ДНК (компания «ДНК-технология», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02939.

7. Комплект реагентов «ПРОБА-НК»/«ПРОБА-НК-ПЛЮС». Комплект реагентов для выделения РНК и ДНК (компания «ДНК-технология», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08857.

8. Комплект реагентов для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* — *Mycobacterium bovis* complex) (компания «ДНК-технология», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03849.

9. Комплект реагентов для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) (компания «ДНК-технология», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03849.

10. Комплект реагентов для обнаружения *M. tuberculosis* (с целью дифференцировки от *M. bovis*) (компания «ДНК-технология», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03849.

11. Комплект реагентов М-СОРБ-ТУБ. Специально адаптированный набор для выделения ДНК из клинического материала (НПК «СИНТОЛ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07635.

12. Комплект реагентов «Амплитуб-РВ». Набор реагентов для обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (НПК «СИНТОЛ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07635.

13. Комплект реагентов АМПИТУБ-МЛУ-РВ. Набор реагентов для быстрого определения антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулезного комплекса (НПК «СИНТОЛ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07636.

14. Амплитуб-дифференциация. Набор реагентов для дифференциальной диагностики видов микобактерий, входящих в *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG* и другие виды) (НПК «СИНТОЛ», Россия).

15. Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала ООО «РИБО-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03147.

16. Набор реагентов для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) в клиническом материале, культурах микроорганизмов и объектах окружающей среды методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией АмплиСенс® («ИнтерЛабСервис», Россия).

17. Набор реагентов для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле «АмплиСенс® МБТ-EPH» («ИнтерЛабСервис», Россия). Регистрационное удостоверение № ФС 01262006/4776.

18. Набор реагентов «РеалБест ДНК MBTC» для выявления ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени («ВекторБест», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13150.

19. Набор реагентов для определения лекарственной чувствительности к рифампицину, изониазиду «ТБ-БИОЧИП-МДР» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФС 03262004/0889-04.

20. Набор реагентов для определения лекарственной чувствительности к офлоксацину «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФС 01012006/3257-06.

21. Наборы реагентов для дифференциации видов внутри комплекса *M. tuberculosis*: *M. tuberculosis*/*M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis* BCG, *M. bovis* ssp *bovis*, *M. bovis* ssp. *caprae*, *M. microti*. HAIN-GenoType DRMTBC (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02292 от 15.07.2008.

22. Наборы реагентов для определения лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду (первый ряд) HAIN-GenoTypeDRplus (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02292 от 15.07.2008.

23. Наборы реагентов для определения лекарственной чувствительности к фторхинолонам, аминогликозидам и/или циклическим пептидам и этамбутолу (второй ряд) HAIN-GenoTypeDRsl (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/09233 от 09.03.2011.

24. GenoType® *Mycobacteria* Direct. Определение комплекса микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis* complex) и четырех клинически значимых видов микобактерий (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/09232 от 09.03.2011.

25. Наборы реагентов для выявления *M. tuberculosis* complex из диагностического материала и определения лекарственной чувствительности к рифампицину Xpert MTB/RIF (экспресс-случай), картридж Xpert MTB/RIF (Cepheid, США). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05723 от 28.06.2012.

26. Наборы реагентов для идентификации микобактерий HAIN-GenoTypeCM — 14 видов: *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*/*M. ulcerans*, *M. xenopi*, *M. tuberculosis* complex (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02294 от 15.07.2008.

27. Наборы реагентов для идентификации микобактерий HAIN-GenoTypeAS — 17 видов: *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei* (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02296 от 15.07.2008.

28. Наборы реагентов для идентификации микобактерий HAIN-GenoType MTBC — микобактерий внутри туберкулезного комплекса *M. tuberculosis* complex — *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canettii* (Hain Lifescience, Германия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02297 от 15.07.2008.

29. Набор реагентов для сполиготипирования микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов методом гибридизации на биологическом микрочипе («Сполиго-биочип») (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13826.

30. Набор реагентов для идентификации ДНК возбудителя туберкулеза, установления его генотипа с одновременным определением генетических детерминант лекарственной устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, инъекционным препаратам второго ряда (канамицину, амикацину и капреомицину) и этамбутолу (ТБ-ТЕСТ) (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Регистрационное удостоверение № РЗН2014/1709 от 22.01.2015.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2. РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 2013 Г. ТЕКУЩИЙ СТАТУС МЕТОДИК
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (К ПРЕПАРАТУ) И КРИТИЧЕСКИХ
КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

| Группа ^a | Противотуберкулезный препарат | Среда, используемая для ТЛЧ | Критические концентрации (мкг/мл) для ТЛЧ в зависимости от используемой среды | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|
| | | | Среда Левенштейна–Йенсена ^b | Среда Миддлбрука 7H10 ^b | Среда Миддлбрука 7H11 ^b | Система ВАСТЕС МГИТ 960 с жидкой средой |
| Группа 1 (пероральные противотуберкулезные препараты первого ряда) | Изониазид | Твердая, жидкая | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 |
| | Рифампицин ^c | Твердая, жидкая | 40,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Этамбутол | Твердая, жидкая | 2,0 | 5,0 | 7,5 | 5,0 |
| | Пиразинамид | Жидкая | н/п | н/п | н/п | 100,0 |
| Группа 2 (инъекционные противотуберкулезные препараты) | Стрептомицин | Твердая, жидкая | 4,0 | 2,0 | 2,0 | 1,0 |
| | Канамицин | Твердая, жидкая | 30,0 | 5,0 | 6,0 | 2,5 |
| | Амикацин | Твердая, жидкая | 30,0 | 4,0 | н/п | 1,0 |
| | Капреомицин | Твердая, жидкая | 40,0 | 4,0 | н/п | 2,5 |
| Группа 3 (фторхинолоны) | Офлоксацин | Твердая, жидкая | 4,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| | Левифлоксацин | Твердая, жидкая | н/п | 1,0 | н/п | 1,5 |
| | Моксифлоксацин | Твердая, жидкая | н/п | 0,5/2,0 | н/п | 0,5/2,0 |
| | Гатифлоксацин | Твердая | н/п | 1,0 | н/п | н/п |
| Группа 4 (пероральные бактериостатические противотуберкулезные препараты второго ряда) | Этионамид | Твердая, жидкая | 40,0 | 5,0 | 10,0 | 5,0 |
| | Протионамид | Твердая, жидкая | 40,0 | н/п | н/п | 2,5 |
| | Циклосерин | Твердая | 30,0 | н/п | н/п | н/п |
| | <i>P</i> -аминосалициловая кислота | Твердая, жидкая | 1,0 | 2,0 | 8,0 | 4,0 |

| Группа ^a | Противотуберкулезный препарат | Среда, используемая для ТЛЧ | Критические концентрации (мкг/мл) для ТЛЧ в зависимости от используемой среды | | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|
| | | | Среда Левенштейна–Йенсена ^b | Среда Миддлбрука 7Н10 ^b | Среда Миддлбрука 7Н11 ^b | Система ВАСТЕС MGIT 960 с жидкой средой |
| Группа 5 (противотуберкулезные препараты с неясной эффективностью, которые не были рекомендованы ВОЗ для рутинного использования у пациентов с туберкулезом, характеризующимся МЛУ) | Клофазимин ^р | Жидкая | н/п | н/п | н/п | н/п |
| | Амоксициллин + клавулановая кислота | Отсутствует | н/п | н/п | н/п | н/п |
| | Кларитромицин | Отсутствует | н/п | н/п | н/п | н/п |
| | Линезолид | Жидкая | н/п | н/п | н/п | 1,0 |

н/п — неприменимо.

^a Более детальная информация представлена в Рекомендациях по программному лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью².

^b Рекомендовано использование непрямого метода пропорций. Другие методы, предполагающие использование плотных сред (такие как соотношение резистентности или абсолютных концентраций), не были адекватным образом валидированы для противотуберкулезных препаратов второго ряда.

^c Пограничная устойчивость к рифампицину часто не выявляется системой ВАСТЕС MGIT 960. Распространенность и географическое распределение пограничной резистентности остается неясным. Окончательная интерпретация с использованием среды Левенштейна–Йенсена должна быть выполнена через 6 нед.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. 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 мак- симальная доза) |
| Изониазид | 200 мг | 200–300 мг | 300–600 мг | 600 мг |
| Изоникотиноил- гидразин железа сульфат (феназид [®]) | 500 мг | 500 мг | 500 мг | 500 мг |
| Рифампицин | 450 мг | 450–600 мг | 600 мг | 600 мг |
| Рифабутин | 200 мг | 200–300 мг | 300 мг | 350–450 мг |
| Пиразинамид | 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 |
| Капреомицин | 15–20 мг/кг | 500–750 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| Левофлоксацин | 500 мг | 750 мг | 750 мг | 750–1000 мг |
| Моксифлоксацин | 400 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 |
| Аминосалициловая кислота | 150 мг/кг | 8 г | 8–10 г | 12 г |
| Тиореидоимино- метилпиридиния перхлорат | 9–12 мг/кг | 400 мг | 800 мг | 1200 мг |
| Бедаквилин | 400 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 22 нед | | | |
| Линезолид | 600 мг 2 раза в день, после 4–6 нед — 600 мг в день | | | |
| Кларитромицин | 15 мг/кг | 1000 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| Азитромицин | | | | |
| Имипенем/ Циластатин | 500 мг каждые 6 ч | 500 мг каждые 6 ч | 500–1000 мг каждые 6 ч | 1000 мг каждые 6 ч |
| Меропенем (Меронем [®]) | 1000 мг | 1000 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| Амоксициллин + клавулановая кислота | 45 мг/кг (расчет на амокси- циллин) | | 2000 мг | 2000 мг |

Прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю — в фазе продолжения.

Пиразинамид, этамбутол необходимо применять 1 раз в день.

ПРИЛОЖЕНИЕ №4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИФАМПИЦИНА, РИФАБУТИНА (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 |
| Индавир (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 (Инвираса 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 |

Окончание приложения 4

| Антиретровирусный препарат | Коррекция режима дозирования | |
|---|--|--|
| | Рифампицин | Рифабутин |
| 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 |

Сила рекомендаций В

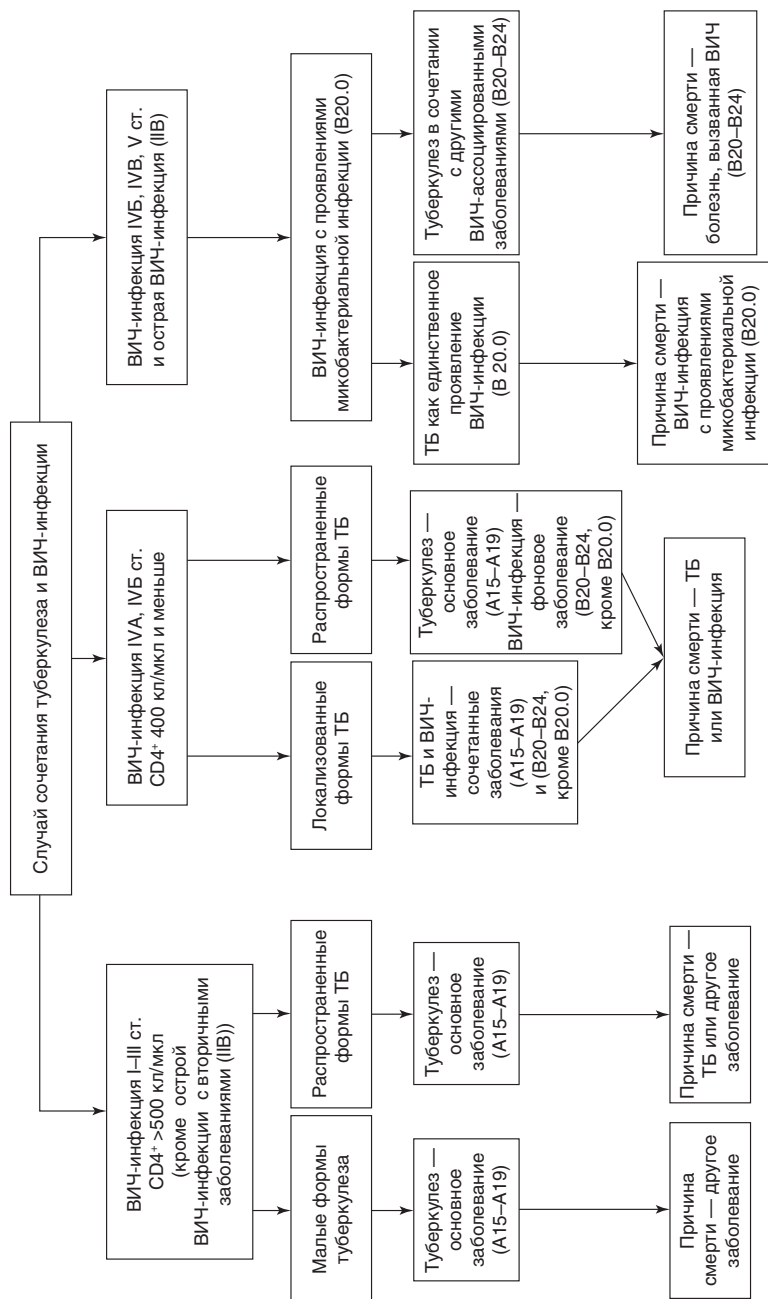
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. КОРРЕКЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

| 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 в день 3 раза в неделю |
| Этамбутол | 15–25 мг/кг в день 3 раза в неделю |
| Офлоксацин | 600–800 мг 3 раза в неделю |
| Левофлоксацин | 750–1000 мг 3 раза в неделю |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 раз в день |
| 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** |

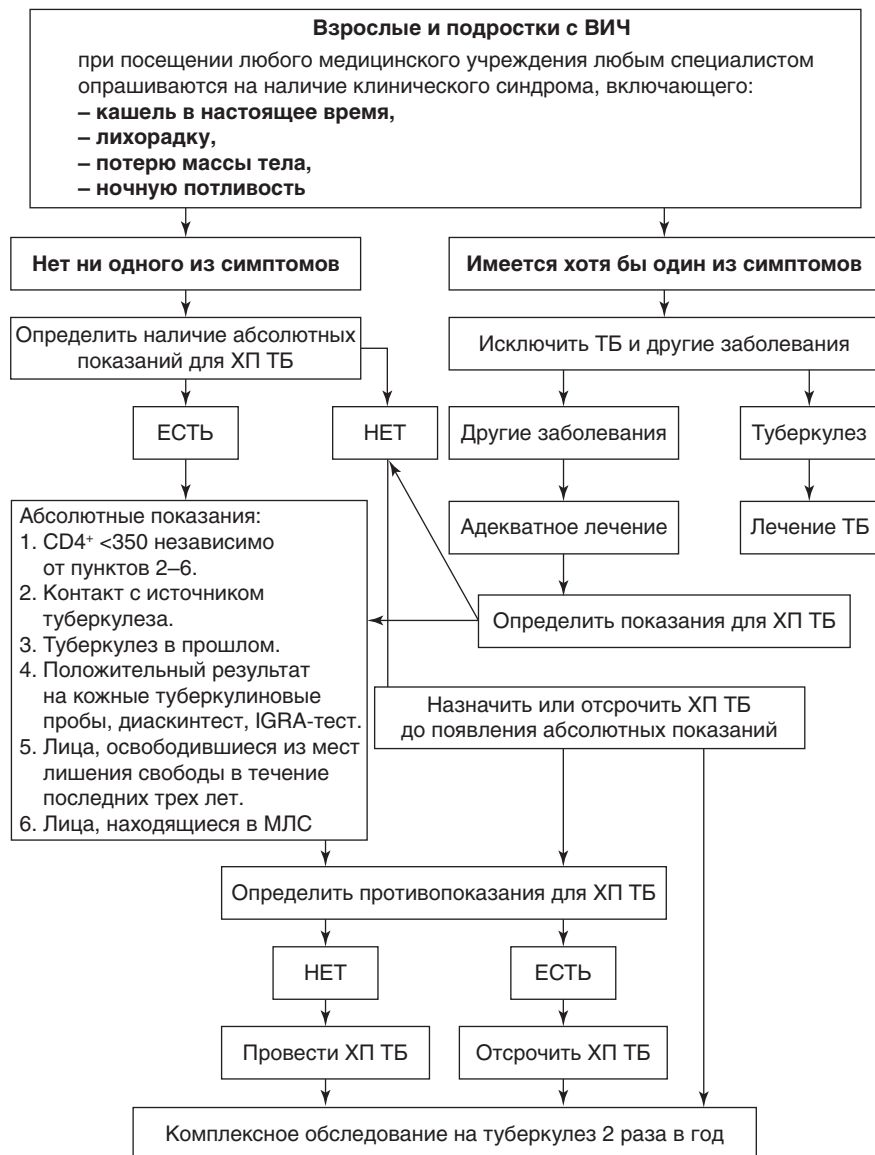
*Натриевая соль аминосалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.

**Возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. АЛГОРИТМ ПОСТРОЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО И ПОСМЕРТНОГО ДИАГНОЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ИМУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА



ПРИЛОЖЕНИЕ 7. АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА



ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Б

Бронхоблокация
клапанная 41

В

Вирус иммунодефицита
человека 20

Д

Диагностика 24
Диаскинтест 26

З

Заболевание
гранулематозное 20

И

Инфекция туберкулезная
латентная 20, 203
диагностика 203
лечение 211

К

Классификация 22

Л

Лечение 27
критерии
эффективности 45
хирургическое 42, 176

М

Метод
Грисса 59
концентраций
абсолютных 58
молекулярно-генетический 51
микроскопии 48

О

Окраска
по Цилю—Нильсену 49
Операция
диагностическая 177

П

Пневмоторакс
искусственный 40
Пневмоперитонеум 41
Полирезистентность 21, 99
Препарат
противотуберкулезный 28
Проба Манту 26
Психотерапия 45

Р

Реакция побочная
нежелательная 32

С

Среда Левенштейна—Йенсена 53

Т**Туберкулез** 20

без бактериовыделения 68

диагностика 69

лечение 75

костей и суставов 20

у взрослых 188

диагностика 192

лечение 193

у детей 197

диагностика 198

лечение 200

с полирезистентностью 99

диагностика 100

лечение 101

с устойчивостью

лекарственной

множественной 112

диагностика 113

лечение 114

широкой 128

диагностика 129

лечение 130

с чувствительностью

лекарственной 86

диагностика 87

лечение 88

У**Устойчивость** 21

множественная 112

широкая 128

Х**Химиотерапия** 28

режимы 29

Ч**Чувствительность**

лекарственная 55, 86