

# **Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”**

27 марта 2015

Во исполнение пункта 14 раздела III комплекса мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 февраля 2013 г. № 267-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, № 9, ст. 1014) приказываю:

Утвердить прилагаемые методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания.

Министр В.И. Скворцова

## **Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951)**

Настоящие методические рекомендации подготовлены в целях улучшения диагностики туберкулеза органов дыхания и лечения больных туберкулезом, предназначены для специалистов медицинских организаций всех форм собственности.

Наиболее специфичными для туберкулеза органов дыхания являются обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ), их генетических маркеров, а также совокупности морфологических признаков туберкулезной гранулемы: казеозного некроза, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса.

При отсутствии в медицинской организации возможностей выполнения необходимых диагностических исследований на туберкулез следует провести исследования в других медицинских организациях, которые располагают возможностями для качественной диагностики туберкулеза.

### **Список сокращений**

БЛ - бактериологическая лаборатория

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ДНК - дезокси-рибонуклеиновая кислота

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ - лекарственная устойчивость

ЛЧ - лекарственная чувствительность

МБТ - микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ - молекулярно-генетические методы

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ - туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ

НТМБ - нетуберкулезные микобактерии

ППС - плотные питательные среды

ПТП - противотуберкулезный препарат

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ТБ - туберкулез

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость

LED - (Light Emission Diode) светодиод

МИК - минимальная ингибирующая концентрация

КК - критическая концентрация

ЦН - окраска по Ziehl-Neelsen

ШИК - способ дифференциальной гистохимической окраски цитологических препаратов для определения фибриноида и фибрина

АНСА - Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БАЛ - бронхо-альвеолярный лаваж

КТ - компьютерная томография

КТ ОКТГ - компьютерная томография органов грудной клетки

ВГЛУ - внутригрудные лимфатические узлы

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

эхо-КГ - эхо-кардиография

УЗИ - ультразвуковое исследование

Н - изониазид

R - рифампицин

Rb - рифабутин

Z - пипразинамид

E - этамбутол

Km - канамицин

At - амикацин

Pto - протионамид

Eto - этионамид

Sm - капреомицин

Lfx - левофлоксацин

Mfx - моксифлоксацин

Sfx - спарфлоксацин

Cs - циклосерин

Trd - теризидон

Bq - бедаквилин

PAS - аминосалициловая кислота

Lzd - линезолид

Amx - амоксициллин+клавулановая кислота

Imp - имипенем+циластатин

Mr - меропенем

## **Основные термины и определения**

Лекарственная чувствительность (ЛЧ) МБТ - восприимчивость культуры микроорганизмов к какому-либо лекарственному препарату (ам).

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ - устойчивость культуры микроорганизмов к какому-либо лекарственному препарату (ам).

Монорезистентность - устойчивость МБТ только к одному из противотуберкулезных препаратов.

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

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) - устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) - устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, любому препарату из группы фторхинолонов и одному из группы инъекционных противотуберкулезных препаратов 2-го ряда: канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

M.tuberculosis complex (МБТ) - группа микроорганизмов рода *Mycobacterium tuberculosis complex*, вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) - представители рода *Mycobacterium*; патогенные/условно-патогенные виды способны вызывать заболевания у человека (лепра, микобактериозы).

## **Введение**

Начиная с 2000 года в Российской Федерации наблюдается устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом. Несмотря на достигнутые результаты, ситуация по туберкулезу в стране оценивается как весьма напряженная. По оценке Всемирной

организации здравоохранения Российская Федерация входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулеза. Одной из причин этого является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, требующий особого подхода к лечению. По данным 2013 года у каждого пятого впервые выявленного больного туберкулезом и у каждого третьего пациента с рецидивом заболевания установлено наличие МЛУ МБТ в мокроте, то есть имел место туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ).

Распространение в стране ВИЧ-инфекции уже оказывает существенное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. В 2013 году каждый восьмой впервые выявленный и вставший на учет больной туберкулезом был с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез является лидирующей причиной смерти лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Сегодня врач практически любой специальности может столкнуться со случаем диагностики туберкулеза легочной и внелегочной локализаций у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Для успешного лечения нужна быстрая и качественная этиологическая диагностика туберкулеза. Использование автоматизированных систем культурального исследования сокращает время определения лекарственной чувствительности возбудителя до 3-4 недель вместо 3 месяцев при классических методиках, а молекулярно-генетические методы позволяют в считанные часы определить в мокроте генетические маркеры МБТ и наличие мутаций, ассоциированных с МЛУ.

Ускоренные методы лабораторной диагностики значительно повышают вероятность эффективного лечения больных МЛУ ТБ и сокращают сроки химиотерапии. Особенно важно использование этих методов у больных ВИЧ-инфекцией, учитывая высокую вероятность у них быстрого прогрессирования туберкулеза без адекватной терапии.

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессии представляет значительные трудности. Это связано с многообразием клинических и рентгенологических проявлений, нехарактерных для классического течения туберкулеза, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Правильно организованный диагностический процесс и использование современных методов диагностики позволяет верифицировать диагноз в минимальные сроки и дать клиницисту всю информацию, необходимую для выбора оптимальной тактики лечения.

## **I. Группы лиц, подлежащих обследованию на туберкулез органов дыхания**

Выявление больных туберкулезом проводится с помощью скрининговых периодических обследований населения (рентгенологические обследования органов грудной клетки у взрослых, иммунодиагностика у детей) и при обращении за медицинской помощью с жалобами, подозрительными на туберкулез. Таким образом, диагностические мероприятия требуются следующим группам лиц:

1. Лицам, у которых при скрининговых рентгенологических обследованиях органов грудной клетки обнаруживаются патологические изменения (очаговые, инфильтративные тени, полостные образования, диссеминированные, диффузные изменения в легочной ткани, наличие жидкости в плевральной полости, увеличение внутригрудных лимфоузлов);
2. Детям, у которых при массовой иммунодиагностике выявлены одно или несколько следующих состояний: впервые выявленная положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л («вираж»), усиливающаяся чувствительность к туберкулину (на 6 мм и более), выраженная и гиперергическая чувствительность к туберкулину (15 мм и более), сомнительная или положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинатным в стандартном разведении (белок CFP10- ESAT6 0,2 мкг);
3. Лицам, имеющим симптомы, свидетельствующие о возможном заболевании туберкулезом, в том числе: кашель, продолжающийся более 3 недель, боли в грудной клетке,

кровохарканье, общая интоксикация неясного генеза продолжительностью более 2 недель с наличием лихорадки, потливости, потерей массы тела, быстрой утомляемости;

4. Лицам с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, у которых частые (более 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение более 3 недель;

5. Лицам, у которых при проведении диагностических мероприятий по поводу любого заболевания, выявляются признаки, свидетельствующие о возможности наличия туберкулеза;

6. Больным ВИЧ-инфекцией при наличии у них одного из следующих симптомов: кашля, лихорадки, потливости, снижения массы тела.

## **II. Основные микробиологические и молекулярно-генетические методы исследований во фтизиатрии**

При туберкулезе легких доступным и рекомендуемым для исследования диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента, проводят исследование иного диагностического материала (экссудат, промывные воды бронхов, аспирационный материал, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, тканевые биопсии эндоскопические и/или хирургические.).

### **1. Методы микроскопии диагностического материала**

Диагностическая чувствительность метода микроскопии обычно составляет не более 50% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Методы микроскопии не позволяют дифференцировать МБТ от нетуберкулезных микобактерий и имеют невысокую чувствительность, требующую наличия, по крайней мере, 5 000-10 000 бактериальных клеток в миллилитре мокроты.

Методы микроскопии, обладающие относительно невысокой чувствительностью, сохраняют, тем не менее, свою актуальность, так как доступны, не требуют сложного аналитического лабораторного оборудования, позволяют быстро выявлять наиболее эпидемически опасных больных туберкулезом и оценивать массивность бактериовыделения.

#### **1.1. Методы световой микроскопии с окраской по Ziehl-Neelsen.**

Световая микроскопия препаратов с окраской по ЦН, приготовленных непосредственно из нативных образцов мокроты или других диагностических материалов, используется при диагностике, а также для дифференциации выросших микроорганизмов.

#### **1.2. Методы микроскопии с окраской люминесцентными красителями.**

В бактериологических лабораториях медицинских организаций субъектов Российской Федерации, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», в качестве основного диагностического микроскопического исследования рекомендуется применять методы микроскопии с окраской люминесцентными красителями, где в качестве источника излучения может использоваться ртутная лампа или светодиодный излучатель (LED).

Основное преимущество такой микроскопии перед световой микроскопией с окраской по ЦН состоит в большей чувствительности и лучшей эргономике и контрастности изображения, использования меньших увеличений объектива и, соответственно, возможности просматривать большую площадь мазка в поле зрения.

Диагностическая чувствительность микроскопии с окраской люминесцентными красителями в среднем на 10% выше, чем микроскопии с окраской по ЦН.

## 2. Методы культивирования микобактерий туберкулеза

Культуральные методы диагностики (методы выращивания МБТ путем посева диагностического материала на питательные среды с последующей идентификацией выросших микроорганизмов) являются основными методами выделения МБТ. Их специфичность превышает специфичность микроскопических методов, а предел обнаружения значительно выше: наличие нескольких сотен и даже десятков жизнеспособных микобактерий (МБ) в 1 мл исследуемого материала.

При культивировании МБТ используют разные по составу питательные среды, дающие разные возможности роста МБТ. Культивирование микроорганизмов обеспечивает точную диагностику туберкулеза, значительно увеличивая число случаев выявления возбудителя и позволяя подтвердить достоверность поставленного диагноза «туберкулез».

Диагностическая чувствительность методов культивирования МБТ достигает 70-80 % среди впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением с помощью методов культивирования МБТ удается выявить на 10-30% больше числа случаев заболевания по сравнению с методами микроскопии. Методы культивирования МБТ позволяют выделить культуру возбудителя, необходимую для определения его видовой принадлежности и определения спектра и степени лекарственной чувствительности.

Видовая идентификация выделенной культуры микроорганизмов с помощью комплекса современных молекулярных методов позволяет сразу же дифференцировать МБТ от НТМБ и неспецифической микрофлоры.

Медленный рост МБТ требует значительного времени ожидания результатов при данных видах исследований. В среднем, при посеве диагностического материала от впервые выявленных больных для получения роста МБТ на плотных питательных средах требуется 21-36 дней, на жидких питательных средах - 12-22 дня.

### 2.1. Методы культивирования микобактерий туберкулеза на плотных питательных средах.

Получение роста микобактерий на плотных средах занимает более длительное время (до получения отрицательного результата - 12 недель), чем культивирование микобактерий на жидких средах (42-46 дней). Указанный метод позволяет получить культуру микобактерий для проведения её дальнейших исследований и может быть рекомендован для использования на этапах диагностики (наряду с культивированием на жидких средах) и контроля эффективности химиотерапии.

### 2.2. Культивирование микобактерий туберкулеза в жидкой питательной среде в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов.

Культивирование микроорганизмов в жидкой питательной среде повышает выявление микобактерий примерно на 10% по сравнению с выявлением на плотных питательных средах. В настоящее время широко используются системы культивирования микроорганизмов с автоматической детекцией наличия роста микобактерий, которые позволяют значительно упростить процедуру считывания результатов культивирования.

### 2.3. Видовая идентификация культур микобактерий туберкулеза.

#### 2.3.1. Дифференциация микобактерий по культуральным свойствам.

При посеве на плотные питательные среды на основании скорости роста, морфологии, окраски колоний и положительной кислотоустойчивой окраски микроорганизмов можно

сделать предварительное заключение о принадлежности культуры либо к микобактериям туберкулезного комплекса, либо к нетуберкулезным микобактериям.

### 2.3.2. Идентификация микобактерий с помощью биохимических тестов.

Дифференциация микобактерий туберкулезного комплекса и нетуберкулезными видами микобактерий основана на их культуральных свойствах и способности к росту на дифференциально-диагностических средах. Наиболее часто применяемыми и общепринятыми тестами являются способность к росту на среде, содержащей 1000 мкг/мл натрия салициловокислого; к росту на среде, содержащей 500 мкг/мл паранитробензойной кислоты; к росту на среде, содержащей 5% хлорида натрия. Виды микобактерии туберкулезного комплекса не способны к росту на указанных питательных средах. Для дифференциации вида *M. bovis* от других видов туберкулезных микобактерий используют культуральный тест на способность к росту на среде, содержащей 2 мкг/мл гидразида тиофен-2 карбоксимовой кислоты (ТЧН). Среди всех представителей этой группы только указанный вид не дает роста на этой питательной среде.

Для дифференциации видов микобактерий внутри рода применяют следующие основные биохимические исследования: тест на наличие способности продуцировать никотиновую кислоту (ниациновый тест); тест на наличие нитратредуктазной активности; тест на наличие термостабильной каталазы; тест на наличие пиразинамидазы и др.

Для контроля контаминации при культивировании на жидкой/плотной питательной среде проводят посев культур на чашки Петри с кровяным агаром. Наличие роста микроорганизмов через 24 - 72 часа инкубации при +37°C свидетельствует о контаминации материала посторонней микрофлорой.

## 3. Методы определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза

Для определения лекарственной чувствительности МБТ в качестве основных рекомендуется использовать непрямые фенотипические методы исследований, т.е. исследование культуры МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (ПТП):

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена;
- модифицированный метод пропорций в жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов;
- нитратредуктазный метод индикации роста МБТ на основе метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде с использованием реактива Грисса;
- модифицированный метод определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде.

На плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена проводят определение ЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций к ПТП первого ряда (стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол,) и к ПТП второго ряда (канамицин, капреомицин, циклосерин, офлоксацин, этионамид, аминосалициловая кислота, амикацин).

На жидких питательных средах проводят определение ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид) и к ПТП второго ряда (амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, аминосалициловая кислота, линезолид).

## 4. Определение лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий

Для определения ЛЧ нетуберкулезных микобактерий рекомендуется использовать метод на основе определения минимальных ингибирующих концентраций препаратов в жидкой питательной среде. Метод основан на выращивании выделенной культуры МБ в 96-луночном планшете в жидкой питательной среде, содержащей разные концентрации антибактериальных, в том числе и противотуберкулезных препаратов.

Для медленнорастущих и быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий ЛЧ определяется к разному спектру препаратов. Для быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий такими препаратами являются сульфаметоксазол/триметоприм, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, цефокситин, амикацин, доксициклин, кларитромицин, линезолид, имипенем, цефепим, амоксициллин/клавулоновая кислота, цефтриаксон, миноциклин, тобрамицин. Для медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий - кларитромицин, цiproфлоксацин, стрептомицин, доксициклин, этионамид, рифабутин, этамбутол, изониазид, моксифлоксацин, рифампицин, триметоприм, амикацин, линезолид.

## 5. Молекулярно-генетические методы

Длительность получения результатов исследований на основе культивирования микобактерий туберкулеза неблагоприятно сказывается на эффективности химиотерапии, особенно в связи с вероятностью неправильного выбора схемы химиотерапии при наличии ЛУ у возбудителя и риском расширения спектра устойчивости МБТ.

Основное преимущество исследований на основе молекулярно-генетических методов в том, что они являются «быстрыми» методами, позволяющими получить результаты в относительно короткий временной период. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании выявления видоспецифичного генетического маркера (ДНК) МБТ или видоспецифичных белков-антигенов, а вывод о ЛУ - на основании выявления мутаций в целевых участках генов МБТ, ассоциированных с ЛУ.

5.1. Выявление генетических маркеров микобактерий туберкулеза в диагностическом материале.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано большое количество диагностических тест-систем и методов для выявления маркеров ДНК МБТ на основе амплификации видоспецифичных участков ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), отличающихся способом детекции продуктов амплификации. Предпочтительными являются методы, исключающие кросс-контаминацию (взаимное заражение) образцов, с детекцией результатов амплификации в режиме реального времени. Получение положительного результата обнаружения маркера ДНК МБТ методом ПЦР возможно в течение 1 рабочего дня с момента поступления диагностического материала в лабораторию.

Однократное выявление маркера ДНК возбудителя в диагностическом материале без подтверждения положительными результатами исследований на основе методов микроскопии или культивирования МБТ требует осторожной интерпретации в качестве положительного результата и согласования с другими клинико-диагностическими и анамнестическими данными.

5.2. Методы идентификации.

Методы видовой идентификации, основанные на выявлении генетических маркеров МБТ с помощью ПЦР, имеют преимущество в специфичности и скорости анализа по сравнению с культуральными и биохимическими методами.

Молекулярные методы дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме или белковом спектре возбудителя. Одни методы направлены только на дифференцировку микобактерий туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий, другие - пригодны для точной видовой идентификации возбудителя.



К методам, дифференцирующим микобактерии туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий, относится ПЦР, выявляющая вставочную последовательность ДНК IS6110, присутствующую только у микобактерий туберкулезного комплекса.

При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, (включая поражения внутригрудных лимфатических узлов, костей), ВИЧ-инфекцией, иной иммуносупрессией, при подтверждении наличия ДНК МБТ и/или выделения культуры МБТ, необходимо исключить наличие *M. bovis* или *M. bovis* BCG в диагностическом материале. Для этого необходимо провести внутривидовую идентификацию возбудителя с использованием соответствующих молекулярно-генетических тест-систем.

5.3. Иммунохроматографический метод идентификации выросших культур микроорганизмов (метод поддержан ВОЗ), основанный на определении наличия специфического антигена МБТ МРТ64, отличается простотой выполнения и позволяет получить результат идентификации МБТ за 15 минут. Данный метод может быть рекомендован в качестве основного при проведении идентификации культур, выросших на жидких и/или плотных питательных средах, а также в контаминированных культуральных образцах.

5.4. Видовая идентификация культур микобактерий на основе молекулярных методов исследований.

Методики, обеспечивающие точную видовую идентификацию нетуберкулезных микобактерий, более трудоемки и требуют больших материальных затрат. К ним относятся гибридационные технологии на нейлоновых мембранах (ДНК-стрипы), позволяющие идентифицировать следующие виды нетуберкулезных микобактерий: *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* и *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*. Этим методом можно исследовать культуры с плотной и жидкой питательных сред и получить результат в течение 1-2 дней.

Идентификация МБ до вида может проводиться также с помощью секвенирования, MALDI-ToF масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), тонкослойной хроматографии, результаты которых основаны на выявлении уникальных для каждого вида МБ структур.

## **6. Молекулярно-генетические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости микобактерий туберкулеза**

Генотипические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ основаны на изучении специфических участков генома МБТ и выявлении наличия или отсутствия определенных мутаций в генах, связанных с резистентностью к конкретным ПТП. При этом исследованию могут подвергаться как диагностический материал, так и выросшие культуры микроорганизмов.

Основным достоинством молекулярно-генетических методов (МГМ) является быстрое и достоверное выявление больных МЛУ ТБ, так как они позволяют выявить ЛУ МБТ к рифампицину и изониазиду, а также к важнейшим препаратам второго ряда, позволяя использовать разделение потоков больных и включать в режим лечения наиболее эффективные препараты.

Использование МГМ для определения ЛУ является первоначальным этапом обследования больных и не исключает применение традиционных культуральных методов определения ЛЧ возбудителя, т.к. молекулярно-генетические тест-системы определения ЛУ в настоящее время разработаны не для всех ПТП и диагностическая чувствительность их в некоторых случаях недостаточная для назначения корректного режима лечения.

Молекулярно-генетические тест-системы определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза представлены тремя основными технологиями:

1. Гибридизационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип, или ДНК-стрип;
2. Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени;
3. «Картриджная» технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже).

#### 6.1. Гибридизационные технологии.

Гибридизационные технологии позволяют в культуре с плотной или жидкой среды или непосредственно в мокроте, положительной по результатам микроскопического исследования, в течение 1-2 дней выявлять наиболее распространенные мутации в генах МБТ, связанных с устойчивостью к основным ПТП первого ряда - изониазиду и рифампицину и некоторым ПТП второго ряда (в зависимости от тест-системы).

Данная группа методов основана на том, что амплифицированные в результате ПЦР целевые последовательности гибридизуются с зондами, нанесенными на соответствующую матрицу. По результатам гибридизации делается вывод о наличии мутаций, влекущих устойчивость к ПТП.

#### 6.2. Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени.

Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет определять мутации, ассоциированные с ЛУ к рифампицину, изониазиду. Преимуществом данного метода перед описанными выше является отсутствие этапа гибридизации и оценка результатов в режиме реального времени, что позволяет снизить возможность кросс-контаминации образцов. Однако, для получения информации, сравнимой с гибридизационными технологиями, необходимо проведение большего числа циклов анализа. Использование зарегистрированных наборов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью (94% и 99%, соответственно) выявлять мутации в генах *groB*, *katG* и *inhA*, ассоциирующиеся с устойчивостью к рифампицину и изониазиду.

#### 6.3. Картриджная технология.

Использование этой системы позволяет непосредственно из нативной мокроты в очень короткие сроки (в течение 2,5 часов) одновременно проводить выявление ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к рифампицину.

Указанный метод прост в применении и обладает хорошими диагностическими характеристиками, позволяя получить своевременные и достоверные данные для клинического и эпидемиологического использования.

### **III. Лучевые методы диагностики туберкулеза органов дыхания**

Кроме скрининга взрослого населения на туберкулез, лучевые методы, в дополнение к методам этиологической диагностики, позволяют установить локализацию туберкулеза, его распространенность и клиническую форму, что важно для лечения.

При отрицательных результатах микробиологическими и молекулярно-генетическими методами диагностики туберкулеза лучевые методы позволяют правильно продолжить диагностический поиск.

Для лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания используется: рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая, спиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование легких и органов средостения.

Рентгенография грудной клетки остается основным методом первичного обследования органов грудной клетки. Это обусловлено небольшой лучевой нагрузкой на пациента и низкой стоимостью исследования. Благодаря аппаратам с цифровой обработкой изображения на порядок снизилась доза облучения, повысилось качество изображения, которое может быть подвержено компьютерной обработке и сохранено в электронном формате.

Компьютерная томография позволяет без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса. При этом технология спирального сканирования даёт возможность строить трёхмерные изображения исследуемых структур, включая скрытые для классической рентгенологии зоны. Имеется возможность с высокой степенью разрешения достоверно определить плотность патологических изменений и избежать эффекта суммации.

Компьютерная томография является необходимым обследованием при любых сомнениях в интерпретации изменений на обзорной рентгенограмме, а также у лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Дополнительно может быть использовано УЗИ органов грудной клетки, которое применяется при подозрении на наличие жидкости в плевральной и перикардиальной полостях.

#### **IV. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания по рентгенологическим синдромам**

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, не характерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
Немногочисленные очаговые изменения различной плотности	Пневмония	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; Отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. диагностическом материале; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; контакт с больными туберкулезом в анамнезе; отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.

	Ограниченный фиброз после перенесенных воспалительных процессов	Данные анамнеза о перенесенных ранее воспалительных процессах в легких; отсутствие КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; плотные очаговоподобные тени в легких при наличии фиброзных изменений.	Данные анамнеза о контакте с больными туберкулезом, ранее перенесенном туберкулезе; обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; «свежие» очаговые тени в легких.
Затемнения долевой, сегментарной или субсегментарной протяженности	Пневмония	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; «свежие» перифокальные очаговые тени; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; отсутствие динамики изменений в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии.
	Ателектаз, обусловленный эндобронхиальным ростом опухоли	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом

Бронхиолоальвеолярный рак	биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.	материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; «свежие» перифокальные
Легочная форма лимфогранулематоза	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; обнаружение клеток Березовского-Штернберга при цитологическом и гистологическом исследовании материала биопсии.	очаговые тени; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.
Альвеолярный протеиноз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; в материале биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, обнаружение ШИК-положительных липопротеидных масс и кристаллов холестерина при цитологическом и гистологическом исследовании материала биопсии и бронхоальвеолярного лаважа.	
Гранулематоз Вегенера	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте при наличии участков деструкции в легочных инфильтатах; поражение почек, глаз, верхних дыхательных путей; картина некротизирующего васкулита и нетуберкулезного гранулематоза в биоптатах легких повышенный уровень ANCA в крови.	

	Периферический рак	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, опухолевые клетки в материале биопсии.	
Округлые и шаровидные тени	Доброкачественная опухоль легкого	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; характерная гистологическая картина в материале биопсии.	
	Абсцесс легкого	Острое начало заболевания; резко выраженные симптомы и воспалительные изменения в крови; Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; Отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрый ответ на лечение антибиотиками широкого спектра действия.	
Кольцевидные, полостные изменения	Распадающийся рак легкого	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении	
	Карциноматоз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; отрицательная проба с аллергеном	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; положительная
Диссеминация в легких	Метастазы опухолей Эссенциальный гемосидероз		

	Лангергансоклеточный гистиоцитоз	туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении;	проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении;
	Первичный легочный амилоидоз	результаты цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований биоптатов легких, БАЛ	стандартном разведении; характерные для туберкулеза результаты цитологического и гистологического исследования
	Альвеолярный микролитиаз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в БАЛ;	материала при биопсии легкого, БАЛ.
	Саркоидоз	отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; как правило, сочетание диссеминации в легких с увеличением внутригрудных лимфатических узлов на КТ ОГК; обнаружение гранулем из эпителиоидных клеток и гигантских клеток Пирогова-Лангханса без некроза при гистологическом исследовании биоптатов легких и ВГЛУ	
	Саркоидоз		Положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении;
	Лимфолейкоз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте;	обнаружение туберкулезных гранул при гистологическом исследовании биоптатов ВГЛУ;
	Медиасинальная форма лимфогранулематоза	отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении;	обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в биоптатах ВГЛУ.
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов		результаты цитологического и гистологического исследования биоптатов ВГЛУ.	
Выпот в плевральной полости	Застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, микседема, уремия.	Анализ плевральной жидкости: транссудат (плотность менее 1015), реакция Ривальта отрицательная, содержание белка менее 20 г/л, активность	Анализ плевральной жидкости: экссудат плотность более 1015, реакция Ривальта положительная,

	ЛДГ менее 1,6 ммоль/(лхч); отсутствие КУМ и ДНК МБТ в выпоте; результаты исследований ЭКГ, эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек. КТ ОГК; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.	содержание белка более 30 г/л, активность ЛДГ более 1,6 ммоль/(лхч); обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в выпоте, положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.
Мезотелиома плевры	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в выпоте; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры.

## V. Иммунодиагностика туберкулеза органов дыхания

1. Иммунодиагностика (специфические диагностические тесты с применением антигенов микобактерий туберкулеза) проводится с целью выявления сенсibilизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза. Иммунодиагностика подразделяется на массовую и индивидуальную.

Проведение массовой иммунодиагностики в условиях медицинских организаций общей лечебной сети обеспечивает скрининг детского населения на туберкулез.

Для проведения иммунодиагностики применяются:

- аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой - ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ);

- аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.).

Организация иммунодиагностики:

- Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят один раз в год всем детям с 12 месячного возраста до 7 лет включительно (при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) - с 6-месячного возраста 2 раза в год).



- Пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) проводят один раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно.

- Детям с 12 месячного возраста до 7 лет включительно по показаниям (инфицирование МБТ) проводится проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) наряду с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Допускается одновременная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10- ESAT6 0,2 мкг.) на разных руках.

- Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) не может быть использована для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации БЦЖ (БЦЖ-М), однако ее результаты необходимо учитывать при принятии решения о проведении иммунизации против туберкулеза.

- Техника проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) идентична и проводится в соответствии с инструкцией по применению препарата.

- Внутривенные иммунологические пробы проводит медицинская сестра, прошедшая инструктаж в противотуберкулезном учреждении и имеющая справку-допуск для постановки внутривенных проб.

- Проведение проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) необходимо планировать до проведения профилактических прививок, предусмотренных Национальным календарем профилактических прививок. При проведении профилактических прививок до постановки иммунодиагностических проб, последние проводят не ранее, чем через месяц после вакцинации.

## 2. Учет и интерпретация проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10- ESAT6 0,2 мкг.) учитывают через 72 часа.

Результаты проб фиксируют в учетной форме № 063/у, в медицинской карте ребенка (форма № 026/у), в истории развития ребенка (форма № 112/у) и прививочном сертификате. При этом отмечают: предприятие-изготовитель препарата, номер серии, срок годности; дату проведения пробы; результат пробы - инфильтрат (папула) или гиперемии (при отсутствии инфильтрата) в мм.

### 2.1. Реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л может быть:

- отрицательной - при наличии только уколочной реакции (0-1 мм);

- сомнительной - при наличии инфильтрата (папулы) 2-4 мм или гиперемии любого размера без инфильтрата;

- положительной - при наличии инфильтрата (папулы) 5 мм и более.

### 2.2. Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) может быть:

- отрицательной - при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1-3 мм в диаметре;

- сомнительной - при наличии гиперемии без инфильтрата;

- положительной - при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

### 3. Обследование детей и подростков в группах риска по заболеванию туберкулезом.

Дети и подростки из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащие диспансерному учету у фтизиатра:

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью;
- с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы и почек;
- больные ВИЧ-инфекцией;
- длительно получающие иммуносупрессивную терапию (цитостатики, стероидные гормоны, активные иммунобиологические препараты и др.).

Дети из вышеперечисленных групп риска нуждаются в проведении иммунодиагностики 2 раза в год в условиях медицинских организаций.

## **VI. Эндоскопические и хирургические методы диагностики туберкулеза органов дыхания**

Эндоскопические методы исследования позволяют получить визуальную информацию о состоянии обследуемого объекта и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используются эндоскопические методы (бронхоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия) с видеосопровождением.

### 1. Бронхоскопия.

В настоящее время чаще проводится видеобронхоскопия - эндоскопическое исследование бронхов - самый распространенный инструментальный метод диагностики туберкулеза. Во время диагностической бронхоскопии осматриваются трахея и крупные бронхи (до сегментарных и субсегментарных включительно) для выявления туберкулеза бронхов, проводятся различные биопсии (тканевые и жидкостные) из бронхов разного уровня, легочной ткани и лимфатических узлов средостения. Место биопсии устанавливается визуально или по данным компьютерной томографии, в последние годы быстро распространяется эндосонаграфия с пункционной биопсией образований средостения, выполняемая с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются аспират из бронхов и щеточная (браш-) биопсия, затем бронхоальвеолярный лаваж. Материал этих биопсийных манипуляций успешно используется для микробиологических и цитологических исследований при диагностике туберкулеза, недостатком является невозможность получения материала для гистологического исследования. Сложные виды биопсий - чрезбронхиальная биопсия легкого, в том числе с эндоультразвуковым контролем, и игловые аспирационные биопсии лимфатических узлов, в том числе с эндоультразвуковым контролем, требуют высококвалифицированного персонала и дорогостоящей аппаратуры. При этом они в 90-95% случаев заменяют дорогостоящие хирургические диагностические вмешательства и обеспечивают материал для гистологического исследования.

### 2. Торакоскопия.

Торакоскопия - хирургический метод исследования, позволяющий осмотреть плевральную полость и провести биопсии пораженных участков плевры. Используется при неэффективности игловых пункций при диагностике плеврита. В настоящее время практически везде выполняется как видеоторакоскопия.

### 3. Медиастиноскопия.

Медиастиноскопия - хирургический метод диагностики медиастинальных аденопатий неясной этиологии, путем их осмотра и получения биопсии. В настоящее время используется редко из-

за недоступности большинства групп лимфатических узлов и появления новых эффективных эндоскопических технологий, связанных с эндоультразвуковым наведением.

## **VII. Алгоритмы диагностики туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях**

### **1. В медицинских организациях муниципального уровня.**

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

1.1. Исследования методами микроскопии должно быть проведено трехкратно в течение 2 дней. Первая и вторая пробы мокроты должны быть получены в день обращения пациента в медицинских организациях с интервалом 2-3 часа. Третья проба мокроты должна быть получена на следующий день утром, до приема пищи. При невозможности получения третьей пробы на следующий день допускается получение ее в первый день, с интервалом 2-3 часа после второй пробы. В медицинских организациях должны быть соблюдены санитарно-эпидемиологические правила сбора мокроты (наличие отдельного помещения, вентиляции, индивидуальных средств защиты медперсонала); сбор мокроты проводится после проведения инструктажа пациента под непосредственным наблюдением обученного методике сбора диагностического материала медперсонала.

При получении положительного результата исследования мокроты методами микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии больной должен быть изолирован, проконсультирован фтизиатром и направлен санитарным транспортом в специализированную противотуберкулезную медицинскую организацию.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

При получении положительного результата молекулярно-генетического исследования больной должен быть проконсультирован врачом-фтизиатром.

### **1.2. Проводится обзорная рентгенография органов грудной клетки.**

1.3. Проводится диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

1.4. В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований больному проводится мультиспиральная компьютерная томография. Лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

### **2. В областных (краевых, окружных, республиканских) медицинских организациях субъекта Российской Федерации.**

Обязательными диагностическими исследованиями на туберкулез являются: микроскопическое исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий с окраской по ЦН или люминесцентная микроскопия, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

2.1. При наличии мокроты у пациента проводится исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микобактерий с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями на кислотоустойчивые микобактерии.

При невозможности перевода больного туберкулезом с бактериовыделением в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны быть организованы с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил ведения инфекционного больного (изоляция в отдельном помещении, недопущение контакта инфекционного больного с другими пациентами, использование индивидуальных средств защиты медперсоналом).

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

При получении положительного результата молекулярно-генетического исследования больной должен быть проконсультирован врачом-фтизиатром.

2.2. Проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки: обзорная рентгенография органов грудной клетки. Мультиспиральная компьютерная томография проводится по показаниям. Лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

2.3. При невозможности исключения туберкулеза и невозможности перевода больного в противотуберкулезную медицинскую организацию необходимо обеспечить проведение исследований диагностического материала на туберкулез микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. В случае выявления возбудителя обеспечить проведение исследований на лекарственную чувствительность возбудителя.

2.4. Проводится диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

2.5. При невозможности исключения туберкулеза после проведения вышеперечисленных исследований и наличии показаний проводится бронхоскопия с комплексом биопсий для цитологических, гистологических и микробиологических и молекулярно-генетических исследований. В случае выявления возбудителя, проводится/организуется проведение исследования на лекарственную чувствительность возбудителя.

2.6. При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при CD4 <100 клеток в мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра.

3. В медицинских организациях муниципального уровня оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия».

Обязательными исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются: микробиологические исследования, включающие исследование двух образцов диагностического материала методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическим на наличие маркеров ДНК микобактерий туберкулеза и устойчивость к противотуберкулезным препаратам (как минимум, к рифампицину), культуральным на жидкой и плотной питательной среде, видовую идентификацию выделенных культур, определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам культуральным методом на жидкой или плотной питательной среде, рентгенография органов грудной клетки.

3.1. Проводится двукратное исследование диагностического материала методом люминесцентной микроскопии.

3.2. Проводится исследование диагностического материала молекулярно-генетическими методами, с определением чувствительности возбудителя туберкулеза как минимум к рифампицину.

3.3. Проводится культуральное исследование диагностического материала (посев на жидкую и плотную питательную среду). При получении культуры проводится видовая идентификация микобактерий, а также исследуется лекарственная чувствительность возбудителя ускоренными методами в жидкой питательной среде. При проведении исследований лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза культуральным методом учитываются результаты лекарственной чувствительности, полученные молекулярно-генетическими методами из диагностического материала: при отсутствии признаков лекарственной устойчивости, ограничиваются спектром препаратов первого ряда, при наличии признаков устойчивости к рифампицину или изониазиду осуществляются исследования к ПТП первого и второго ряда.

3.4. Проводится рентгенография органов грудной клетки. По показаниям проводится мультиспиральная компьютерная томография. Лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

3.5. По показаниям проводится диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

3.6. При необходимости верификации патологического процесса и проведения дальнейшей дифференциальной диагностики проводится фибробронхоскопия с комплексом биопсий для и цитологического, гистологического и микробиологического исследований диагностического материала (микроскопия, молекулярно-генетическое исследование, культуральное исследование диагностического материала).

3.7. При невозможности исключить туберкулез после проведения вышеуказанного комплекса диагностических исследований, больной переводится для дальнейшего обследования в областную (краевую, окружную, республиканскую) медицинскую организацию субъекта Российской Федерации, оказывающую специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия».

4. В областных (краевых, окружных, республиканских) медицинских организациях субъекта Российской Федерации оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия».

Обязательными диагностическими исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются: микробиологические исследования, включающее исследование двух образцов диагностического материала методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическим на наличие маркеров ДНК микобактерий туберкулеза и мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам, как минимум к рифампицину, культуральным на жидкой и плотной питательной среде, видовую идентификацию выделенных культур, определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам культуральным методом на жидкой питательной среде, рентгенографию органов грудной клетки.

4.1. Каждая порция диагностического материала двукратно исследуется люминесцентной микроскопией, культуральным (посев на жидкую и плотную питательную среду) и молекулярно-генетическими методами. Проводится исследование диагностического материала на наличие мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ, молекулярно-генетическими методами к противотуберкулезным препаратам.

При получении культуры проводится видовая идентификация микобактерий.

Проводится исследование лекарственной чувствительности ускоренными методами на жидких питательных средах. При проведении исследований лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза культуральным методом учитываются результаты лекарственной чувствительности, полученные молекулярно-генетическими методами: при отсутствии признаков лекарственной устойчивости, ограничиваются спектром препаратов первого ряда,

при наличии признаков устойчивости к рифампицину или изониазиду осуществляются исследования к ПТП первого и второго ряда.

4.2. Проводится рентгенографическое обследование органов грудной клетки: обзорная рентгенография грудной клетки (если качественное рентгенографическое обследование не было проведено на предыдущих этапах диагностики). Мультиспиральная компьютерная томография проводится по показаниям. Лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

4.3. По показаниям проводятся диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

4.4. При необходимости верификации процесса и дальнейшей дифференциальной диагностики проводится бронхоскопия с комплексом биопсий для получения материала для цитологического, гистологического и микробиологического исследований диагностического материала (микроскопия, молекулярно-генетическое исследование, культуральное исследование).

4.5. При наличии в структуре медицинской организации легочнохирургического отделения, при необходимости верификации патологического процесса используются хирургические методы (трансторакальная аспирационная биопсия легкого, пункционная биопсия плевры, медиастиноскопия, видеоторакоскопия, открытая биопсия легкого) получения диагностического материала для цитологического, гистологического и микробиологического исследований (микроскопия, молекулярно-генетические исследования на наличие ДНК микобактерий туберкулеза, посев, определение лекарственной чувствительности микробиологическими и молекулярно-генетическими методами).

4.6. При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4 < 100$  клеток в мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации.

## **VIII. Общие положения химиотерапии туберкулеза**

1. Химиотерапия (этиотропная терапия) пациентов, страдающих туберкулёзом, проводится с целью подавления популяции микобактерий туберкулеза в организме и излечения больного.

2. Химиотерапия назначается врачом-фтизиатром и утверждается врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь по профилю «фтизиатрия».

3. Медицинская организация и организационная форма проведения химиотерапии определяется врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь больным туберкулёзом, в зависимости от эпидемической опасности больного, тяжести течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, учета приоритета интересов пациента, экономической целесообразности организационной формы лечения.

4. Медицинская организация, в которой больной находится на лечении, организует контролируемый непрерывный ежедневный прием больным лекарственных препаратов в соответствии с назначенным режимом химиотерапии.

5. Для проведения химиотерапии применяются лекарственные препараты для медицинского применения 1 ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью микобактерий) - изониазид, рифампицин, рифабутин, пиперазинид, этамбутол, стрептомицин, лекарственные препараты 2 ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий) - канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, протионамид,

этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин, и лекарственные препараты 3 ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) - линезолид, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота. Решение о назначении лекарственных препаратов 3-го ряда принимается врачебной комиссией противотуберкулезного диспансера, являющегося самостоятельной медицинской организацией, туберкулезной больницы или центра фтизиопульмонологии.

6. Химиотерапия больных туберкулезом проводится в виде режимов химиотерапии. Выбор режима химиотерапии основывается на результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами, переносимости лекарственных препаратов, наличия фоновых и сопутствующих заболеваний.

В лечении больных туберкулезом могут использоваться комбинированные противотуберкулезные препараты, соответствующие режимам химиотерапии и суточным дозам лекарственных препаратов

7. Назначение лекарственных препаратов для химиотерапии больных туберкулезом осуществляется при наличии их полного набора в соответствии с назначенным режимом химиотерапии и (или) при условии гарантированного бесперебойного лекарственного обеспечения в течение всего срока лечения.

8. При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученных при использовании различных методов, для принятия клинических решений учитывается факт установления лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и (или) рифампицину любым методом исследования, зарегистрированным в установленном порядке на территории Российской Федерации.

9. Выбор режима химиотерапии у больных туберкулезом с отрицательными результатами микробиологического и молекулярно-генетического исследования диагностического материала или при положительном результате молекулярно-генетического исследования, но недостаточном количестве материала для определения лекарственной чувствительности возбудителя основывается на данных анамнеза о риске множественной лекарственной устойчивости, который имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (множественная лекарственная устойчивость возбудителя у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- больные туберкулезом, ранее получивших два и более неэффективных курсов химиотерапии;
- больные с рецидивом туберкулеза и с другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду или рифампицину;
- больные туберкулезом с отрицательной клинко-рентгенологической динамикой процесса после контролируемого приема 90 доз препаратов,
- больные туберкулезом с сохраняющимся или появившимся вновь бактериовыделением после контролируемого приема не менее 60 суточных доз по I, II или III стандартным режимам химиотерапии и не имеющих результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, при отсутствии других причин неэффективности лечения и обеспечении приверженности больного к лечению;
- больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинко-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам и при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам вне зависимости от количества принятых доз.

10. Назначение и индивидуализацию режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности возбудителя проводят в два этапа:

на основании результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза молекулярно-генетическим методом;

на основании результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза культуральным методом.

11. Перед назначением режима химиотерапии:

- проводится двукратное культуральное исследование диагностического материала с последующим определением лекарственной чувствительности возбудителя на жидких и плотных питательных средах;

- определяется лекарственная чувствительность возбудителя молекулярно-генетическим методом, при этом больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя, ВИЧ-инфекцией или с остро прогрессирующим течением туберкулеза не позднее семи суток после установления диагноза;

- определяется режим химиотерапии в соответствии с результатами о лекарственной чувствительности возбудителя или наличием риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя при их отсутствии;

- оценивается риск возникновения побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов у больного туберкулезом с сопутствующей патологией и функциональными нарушениями органов и систем;

- определяется сопутствующая терапия для предотвращения побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов;

- определяется патогенетическая терапия при наличии показаний;

- определяются показания к применению коллапсотерапии (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);

- определяются показания к применению клапанной бронхоблокации;

- определяется необходимость хирургического лечения;

- определяются методы и сроки обследования больного туберкулезом для контроля эффективности лечения.

## IX. Режимы химиотерапии больных туберкулезом

### Режим Фазы

	Интенсивной терапии	Продолжения терапии
I	2-3 H R/Rb*(1) Z E [S]	4*(2) H R/4 H R E 5*(3) H R E 12*(4) H R/Rb*(1)/12 H R/Rb*(1) E [Z] 6*(5) H R/Rb E [Z]
II	3 Km/Am[Cm]R/Rb*(1) Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]	6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] 9*(5)R/Rb*(1) Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R/Rb*(1) Z E	4*(2) H R 5*(3) H R E 9*(4) H R/Rb E [Z] 6*(5) H R/Rb*(1) E [Z]



IV	8 Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] Mfx Sfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
V	8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

\*(1) Рифампицин может быть заменен на рифабутин при наличии лекарственных взаимодействий рифампицина с антиретровирусными препаратами.

\*(2) При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

\*(3) При туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения.

\*(4) При туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе.

\*(5) При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

## **Первый (I) режим химиотерапии**

1. Первый (I) режим химиотерапии (режим химиотерапии больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя) назначают:

всем больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные питательные среды при установленной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину;

всем впервые выявленным больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные среды до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя;

всем больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность возбудителя к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась, а риск множественной лекарственной устойчивости возбудителя отсутствовал;

всем больным туберкулезом с установленной молекулярно-генетическим методом лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только к рифампицину при неизвестной чувствительности к изониазиду) до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на жидких или плотных питательных средах;

больным туберкулезом внелегочных локализаций без бактериовыделения при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

2. В фазе интенсивной терапии по I режиму химиотерапии назначают изониазид, рифампицин, этамбутол или стрептомицин, пиперазид.

3. Длительность фазы интенсивной терапии составляет:

60 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев), предписанных данным режимом, для больных впервые выявленным туберкулезом;

90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев) для больных туберкулезом из групп:

- после прерывания курса химиотерапии;
- рецидива туберкулёза;
- прочие случаи повторного лечения.

4. Решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную помощь по профилю «фтизиатрия», фаза интенсивной терапии продлевается:

до 90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 3 месяцев) или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулезом:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов,
- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов, но при отсутствии положительной клинкорентгенологической динамики;

до приема 120 и 150 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 4 или 5 месяцев) при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов,
- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов, но при замедленной клинкорентгенологической динамике.

5. Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопии диагностического материала и положительной клинкорентгенологической динамике.

6. В фазе продолжения терапии назначают:

изониазид и рифампицин - впервые выявленным больным туберкулезом с подтвержденной чувствительностью микобактерий к изониазиду и рифампицину и ограниченными формами туберкулёза, положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии;

изониазид, рифампицин и этамбутол или пиразинамид - впервые выявленным больным туберкулезом при распространенных формах туберкулеза и (или) замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и больным, ранее получавшим противотуберкулезные лекарственные препараты, вне зависимости от распространенности процесса.

7. Длительность фазы продолжения терапии составляет:

120 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 4 месяцев) у впервые выявленных больных туберкулёзом;

150 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 5 месяцев) у больных из групп: после прерывания курса химиотерапии, рецидива туберкулеза и прочие случаи повторного лечения;

360 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 12 месяцев) при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе.

8. Сохранение или появление бактериовыделения и (или) отрицательная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса является показанием к повторному определению лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическим и (или) культуральным методом на жидких питательных средах.

9. При установлении лекарственной устойчивости возбудителя, вне зависимости от длительности лечения по I режиму химиотерапии, режим химиотерапии корректируют в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом:

- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину - назначают курс лечения по II режиму химиотерапии;

- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину, но сохранении лекарственной чувствительности к офлоксацину назначают курс лечения по IV индивидуализированному режиму химиотерапии;

- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду, рифампицину, офлоксацину назначают курс лечения по V режиму химиотерапии.

## **Второй (II) режим химиотерапии**

1. Второй (II) режим химиотерапии назначают больным туберкулезом при установленной молекулярно-генетическими и (или) культуральными методами устойчивости возбудителя к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, но чувствительностью к рифампицину. При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину, полученных разными методами, II режим химиотерапии не назначается.

2. В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.

3. В фазе интенсивной терапии больным туберкулезом назначают пять препаратов с обязательным включением в режим рифампицина, пипразинамида, канамицина или амикацина или капреомицина, левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина.

4. Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 3 месяцев).

5. По решению врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия» или федерального научно-исследовательского института туберкулеза (фтизиопульмонологии), продолжительность фазы интенсивной терапии увеличивается до 120-150 суточных доз противотуберкулезных препаратов (до 4-5 месяцев), при условии ежемесячного определения лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическими методами, у больных туберкулезом:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов;

- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов.

6. Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопии диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике.

7. В фазе продолжения терапии больному назначают четыре препарата с обязательным включением в режим рифампицина, левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина, пиперазида.

8. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 180 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 6 месяцев).

### **Третий (III) режим химиотерапии**

1. Третий (III) режим химиотерапии назначают больным туберкулезом без бактериовыделения, подтвержденного микроскопией и посевом на жидкие и плотные среды и при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя:

впервые выявленным больным туберкулезом, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя;

больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась.

2. В фазе интенсивной терапии по III режиму химиотерапии назначают изониазид, рифампицин, этамбутол, пиперазид.

3. Длительность фазы интенсивной терапии по III режиму химиотерапии составляет 60 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев) для больных впервые выявленным туберкулезом или 90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев) для больных из групп после прерывания курса химиотерапии, рецидив туберкулеза или прочие случаи повторного лечения.

4. Длительность фазы интенсивной терапии продлевается решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», при возникновении бактериовыделения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

5. Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при отсутствии бактериовыделения и положительной клинико-рентгенологической динамике.

6. В фазе продолжения терапии назначают:

изониазид и рифампицин впервые выявленным больным туберкулезом;

изониазид, рифампицин, этамбутол больным из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения.

7. Длительность фазы продолжения терапии составляет:

120 суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 4 месяцев) для больных впервые выявленных больных туберкулезом;

150 суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 5 месяцев) для больных из групп после прерывания курса химиотерапии, рецидив туберкулеза или прочие случаи повторного лечения.

### **Четвертый (IV) стандартный режим химиотерапии**

1. Четвертый (IV) стандартный режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной лекарственной чувствительности к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя.
2. В фазе интенсивной терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают шесть препаратов: капреомицин, левофлоксацин и моксифлоксацин или спарфлоксацин, пиперазид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту.
3. При известной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в субъекте Российской Федерации ниже 10% к канамицину в фазе интенсивной терапии вместо капреомицина больным назначается канамицин или амикацин.
4. При получении результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным лекарственным препаратам первого и второго ряда на жидких или плотных питательных средах больному назначается IV индивидуализированный режим химиотерапии.
5. Длительность фазы интенсивной фазы терапии при ограниченных процессах без бактериовыделения составляет не менее 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев).
6. В фазе продолжения терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают четыре препарата с обязательным назначением левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина, пиперазида и двух других препаратов второго ряда.
7. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз (не менее 12 месяцев).

### **Четвертый (IV) индивидуализированный режим химиотерапии**

1. Четвертый (IV) индивидуализированный режим химиотерапии назначают больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину и чувствительностью к офлоксацину при известных результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам второго ряда.
2. В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.
3. В фазе интенсивной терапии больному назначают не менее пяти препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.
4. В фазе интенсивной терапии IV индивидуализированный режим подбирается согласно алгоритму:
  - аминогликозид (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя;
  - левофлоксацин или спарфлоксацин или моксифлоксацин;

- пиразинамид;

- бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);

- этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;

- циклосерин или теризидон назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

- протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

- аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из пяти вышеуказанных препаратов.

5. Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 240 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 8 месяцев) до получения двух отрицательных результатов посева на жидких и (или) плотных питательных средах с интервалом в один месяц.

6. В фазе продолжения терапии больному назначают не менее четырех препаратов с обязательным включением в режим левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина и пиразинамида и других препаратов с сохраненной чувствительностью.

7. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 12 месяцев).

## **Пятый (V) режим химиотерапии**

1. Пятый (V) режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину в сочетании с установленной или предполагаемой устойчивостью к офлоксацину.

2. В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.

3. В фазе интенсивной терапии больному назначают не менее шести препаратов с обязательным назначением моксифлоксацина или левофлоксацина в дозе 1,0; бедаквилина, линезолида и другие препараты с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

4. В фазе интенсивной терапии V режим подбирается согласно алгоритму:

- левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин;

- циклосерин или теризидон;

- бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум и менее

противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);

- линезолид;

- капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя к нему;

- пипразинамид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

- этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;

- протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;

- аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов;

- меропенем/имипенем+циластатин совместно амоксициллина клавулановой кислотой назначаются, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов.

5. Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 240 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 8 месяцев) до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и (или) плотных питательных средах с интервалом в один месяц.

6. В фазе продолжения терапии больному назначают не менее четырех препаратов с обязательным назначением моксифлоксацина или левофлоксацина в дозе 1,0; циклосерина или теризидона, бедаквилина, линезолида и другие препараты с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

7. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 12 месяцев).

## **Химиотерапия у детей**

Химиотерапия у детей проводится по вышеуказанным режимам химиотерапии. Дозы противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов должны соответствовать массе тела ребенка.

## **Химиотерапия больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией**

1. Больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией антиретровирусная терапия назначается врачом-инфекционистом по показаниям.

2. При назначении антиретровирусных препаратов учитываются лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с рифампицином. При невозможности назначения рифампицина применяется рифабутин.

3. Длительность фазы продолжения терапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией увеличивается:

до 180 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 6 месяцев) при лечении по I и III режимам химиотерапии;

до 270 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 9 месяцев) при лечении по II режиму химиотерапии.

4. Больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя вне зависимости от количества принятых доз имеют риск туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

5. Для дифференциальной диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и синдрома восстановления иммунной системы необходимо проведение ускоренных молекулярно-генетических методов для определения лекарственной чувствительности микобактерий как минимум к рифампицину.

## **Особенности проведения химиотерапии при хирургическом лечении туберкулеза**

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь больным туберкулезом, с участием врача-хирурга, врача-фтизиатра и врача-анестезиолога, при внелегочном туберкулезе - врача-специалиста по соответствующему профилю (либо обеспечивается его заочная консультация и согласование тактики лечения) до начала и в период проведения химиотерапии. При внелегочной локализации туберкулеза или генерализованном туберкулезе показания к хирургическому лечению определяет врач-специалист соответствующего профиля путем очного осмотра или заочной консультации в соответствующей специализированной медицинской организации в сроки не более двух месяцев от начала лечения.

1. При активном туберкулезе органов дыхания длительность химиотерапии перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее 60 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев), в случае туберкуломы - не менее 30 суточных доз (не менее 1 месяца).

2. При внелегочной локализации туберкулеза длительность предоперационной химиотерапии определяется врачебной комиссией с учетом заключения специалиста соответствующего профиля.

3. При наличии прогрессирующих неврологических расстройств при туберкулезном спондилите операция проводится по экстренным показаниям независимо от длительности предшествующей химиотерапии.

4. Прием антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов больным туберкулезом по соответствующему режиму химиотерапии проводится непрерывно, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.

5. В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется фаза интенсивной терапии, длительность которой определяется врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь больным туберкулезом, но не менее:

60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (2 месяцев) при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно-и полирезистентности;

180 доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при туберкулезе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

6. Вне зависимости от длительности дооперационного периода длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее:

90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (3 месяцев) при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя;



180 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при туберкулезе с наличием моно-или полирезистентности;

180 доз припротивотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя;

360 доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (12 месяцев) при туберкулезе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

7. Общая длительность химиотерапии определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя.

8. Режимы химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с результатами определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала.

## **Обследование больных туберкулезом в период проведения химиотерапии**

1. Обследование больных туберкулезом перед началом химиотерапии включает:

- определение формы, распространенности и фазы процесса;
- определение бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя;
- выявление нарушений функции пораженного органа;
- выявление осложнений туберкулеза;
- выявление сопутствующих заболеваний и контроль их течения;
- выявление противопоказаний к назначению антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов.

2. Обязательный комплекс обследования больных туберкулезом при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения включает:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование диагностического материала на микобактерии туберкулеза методами: микроскопическими, культуральными на жидких и плотных питательных средах - не менее чем двукратно, а также молекулярно-генетическими методами;
- определение лекарственной чувствительности выделенного возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами с использованием жидких и плотных питательных сред;
- рентгенография органов грудной клетки, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при необходимости - компьютерная томография;
- определение содержания билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови;
- определение содержания глюкозы в крови;

- определение клиренса креатинина;
- электрокардиографическое исследование;
- осмотр врача-офтальмолога перед назначением этамбутола;
- осмотр врача-отоларинголога перед назначением аминогликозидов или полипептида;
- бронхоскопия и функциональное исследование легких - по показаниям.

При внелегочном туберкулезе проводят комплекс исследований, соответствующих особенностям пораженного органа. В случае наличия сопутствующих заболеваний в комплекс обследования включают консультации специалистов соответствующего профиля.

Контрольные обследования больных туберкулезом проводятся для определения динамики бактериовыделения и инволюции туберкулезных изменений в органах, контроля эффективности режима химиотерапии и его переносимости, а также для контроля сопутствующих заболеваний.

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в фазе интенсивной терапии не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения терапии - 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, в крови, проводимое в фазе интенсивной терапии не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения терапии - 1 раз в 3 месяца;
- определение клиренса креатинина - ежемесячно у больных с почечной недостаточностью или сахарным диабетом;
- определение содержания калия сыворотки крови ежемесячно при назначении антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов второго ряда и третьего ряда;
- электрокардиографическое исследование ежемесячно при назначении бедаквилина;
- определение содержания тиреотропного гормона - каждые 6 месяцев при назначении протионамида и (или) аминосалициловой кислоты;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят со второго месяца лечения, затем не реже одного раза в 2 месяца не менее чем из двух образцов при проведении I, II и III режима химиотерапии;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие питательные среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу второго месяца, далее - ежемесячно в течение двух последовательных месяцев интенсивной фазы лечения до получения отрицательных результатов посевов; в фазе продолжения терапии те же исследования проводят каждые 3 месяца; по завершении лечения - не менее чем из двух образцов; после завершения химиотерапии - каждые полгода в течение трех лет при лечении по IV стандартному или индивидуализированному режиму химиотерапии;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу третьего месяца, далее ежемесячно в течение четырех последовательных месяцев интенсивной фазы лечения до получения отрицательных результатов посевов; в фазе продолжения терапии те же исследования проводят каждые 3 месяца; по завершении лечения - не менее чем из двух образцов; после завершения химиотерапии - каждые полгода в течение 3 лет при лечении по V режиму химиотерапии;

- определение лекарственной чувствительности возбудителя в фазе интенсивной терапии проводят после второго месяца лечения ежемесячно при лечении по I, II и III режимам химиотерапии, после второго, четвертого и шестого месяцев - при лечении по IV и после третьего и шестого месяцев - по V режиму химиотерапии;

определение лекарственной чувствительности возбудителя в фазе продолжения терапии проводят при обнаружении возбудителя любым методом с использованием ускоренных тестов на лекарственную чувствительность (при лечении по II, IV и V режимам химиотерапии повторные определения лекарственной чувствительности проводят только к тем противотуберкулезным лекарственным препаратам, к которым возбудитель туберкулеза ранее был чувствителен);

рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в фазе интенсивной терапии 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения терапии каждые 2 месяца при лечении по I, II, III режимам химиотерапии и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам химиотерапии;

осмотр врача-оториноларинголога ежемесячно при назначении канамицина или амикацина или капреомицина;

исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других лекарственных препаратов, влияющих на обмен пуринов.

6. При осложнениях туберкулезного процесса или показаниях к хирургическому вмешательству показано внеочередное проведение необходимых исследований.

7. Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и выявления побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов назначают консультации специалистов соответствующего профиля.