

## Проекты методических рекомендаций: **Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе**

**Введение:** В условиях нарастания распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ, обострилась необходимость разработки стандартов его эффективной химиотерапии и этиологической диагностики<sup>1</sup>, включающей в себя как подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале, так и определение спектра его лекарственной чувствительности. Однако современное состояние проблемы туберкулеза не учтено в российских нормативных документах, регулирующих деятельность противотуберкулезной службы.

В 2011 году при Профильной комиссии Экспертного совета при внештатном главном специалисте - фтизиатре Минздравсоцразвития РФ были созданы две рабочие группы специалистов: по химиотерапии и по микробиологическим и молекулярно-биологическим исследованиям для диагностики туберкулеза. В задачи этих групп входила разработка согласованных принципов химиотерапии туберкулеза и его лабораторной диагностики, направленной на этиологическое подтверждение диагноза, которые могли бы стать основой для разработки новых нормативных документов, определяющих стандарты диагностики и лечения больных туберкулезом.

Проект концепции по химиотерапии туберкулеза был разработан следующими специалистами:

- И. А. Васильева, А.Э.Эргешов, А. Г.Самойлова, В.Н.Зиминова, Т.Р.Багдасарян, М.А.Багиров - ФГБУ Центральный НИИ туберкулеза;
- Л. И. Арчакова, Г.С. Баласанянц, В.Б.Галкин, А. К. Иванов, А.Ю.Мушкин, М.В.Павлова, Сапожникова Н. В., М.В.Шульгина, Яблонский П.К. ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии;
- А. О. Марьяндышев - Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск
- Д. Н. Голубев, Ф.Д. Голубев, С. Н.Скорняков, Е. И. Кельдюшева - ФГБУ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург
- Корниенко С. В. - КУЗ Воронежской областной клинической противотуберкулезный диспансер им. Похвисневой, г. Воронеж ;
- Мишустин С. П. - ОГУЗ Томский областной противотуберкулезный диспансер, г. Томск;
- Казенный Б.Я. - БУЗ Орловский противотуберкулезный диспансер, г. Орел.

В состав группы по разработке концепции этиологической диагностики туберкулеза вошли:

- Г.С. Баласанянц, Б.И. Вишневский, В.Б. Галкин, В.Ю. Журавлев, Н.В. Кечаева, Т.Ф. Оттен, М.В. Шульгина, П.К. Яблонский – ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии;
- О.И. Иванова – НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
- Е.Е. Ларионова, Э.В. Севастьянова, Т.Г. Смирнова, Л.Н. Черноусова – ФГБУ Центральный НИИ туберкулеза;
- Д.В. Вахрушева, С.Ю. Красноборова – Уральский НИИ фтизиопульмонологии;
- О.В. Ревякина, А.Г. Чередниченко – Новосибирский НИИ туберкулеза

Проект концепции химиотерапии определяет основные принципы лечения больных туберкулезом, описывает 5 режимов химиотерапии, основывающихся на данных о спектре лекарственной чувствительности возбудителя. Концепция этиологической диагностики определяет алгоритмы обследования больного с применением новейших ускоренных методов, позволяющих получить максимально достоверные результаты в кратчайшие сроки, что позволит в большинстве случаев избежать назначения необоснованных режимов химиотерапии. Разработанные концепции представлены ниже.

### ПРОЕКТ КОНЦЕПЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

#### 1. Список сокращений и определений

**1.1. Лекарственная чувствительность** – чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам сохранена;

**1.2. Лекарственная устойчивость** - устойчивость МБТ к любому (-ым) противотуберкулезному (-ым) препаратам);

**1.3. Монорезистентность** – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату;

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

**1.5. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)** – устойчивость к сочетанию изониазида и

<sup>1</sup> Этиологическая диагностика – лабораторные исследования, направленные на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале и его характеристику (видовую принадлежность и спектр лекарственной чувствительности) – этиологические исследования, микробиологическими, молекулярно-биологическими и иными методами, позволяющими выявить возбудителя заболевания в диагностическом материале и определить его свойства. Этиологическая диагностика направлена на этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез».



# ТЫ МОЖЕШЬ!

## 1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое

## 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добро-вольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

## 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.



**БЕСПЛАТНАЯ  
ПОМОЩЬ**

в отказе от курения

**8 800 200 0 200**

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

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

**1.7. Тотальная лекарственная устойчивость** – устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам;

**1.8. ТЛЧ** – тест на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза;

**1.9. МГМ** – молекулярно-генетические методы;

**1.10. Ускоренные методы диагностики лекарственной устойчивости** - автоматизированные системы с использованием жидких сред и молекулярно-генетические методы;

**1.11. Больные с высоким риском МЛУ ТБ** - впервые выявленные из контактов с больными МЛУ ТБ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, больные из социально дезадаптированных групп высокого риска;

**1.12. Качественные исследования диагностического материала на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам** - исследования, проведенные лабораториями противотуберкулезной службы в соответствии с действующими национальными стандартами (ГОСТами), нормативными документами и международными рекомендациями, ежегодно участвующими в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) и имеющими удовлетворительные результаты тестирования ФСВОК по разделам, соответствующим проводимым исследованиям.

## **2. Общие принципы химиотерапии больных туберкулезом**

2.1. Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект).

2.2. Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки после установления и верификации диагноза.

2.3 Химиотерапия проводится в 2 фазы: интенсивной терапии и фазы продолжения лечения (раздел II).

2.4 Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных

исследований, а также организационные формы проведения лечения.

2.5 Режим химиотерапии определяется в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала больного, или данными анамнеза при отсутствии данных ТЛЧ.

2.6 При обнаружении лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий по методам, сертифицированным в Российской Федерации (культуральные методы на твердых и жидких средах, молекулярно-генетические и др.), необходима своевременная коррекция химиотерапии (раздел III)

2.7 Режим химиотерапии с использованием любых препаратов резерва назначается врачебной комиссией (ВК) ЛПУ. Все изменения режима с использованием любых резервных противотуберкулезных препаратов утверждаются ВК.

2.8 В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов.

2.9 В процессе химиотерапии больным туберкулезом назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий.

2.10 Перед назначением режима химиотерапии туберкулеза необходимо:

- назначить 2-кратное обследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ на жидких и/или твердых средах в лаборатории с удовлетворительными результатами ежегодного контроля внешней оценки качества;

- назначить обследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ молекулярно-генетическими методами (МГМ) диагностики лекарственной устойчивости МБТ всем больным;

- как можно скорее применить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ больным с высоким риском туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (см. п. 5), ВИЧ-инфекцией или остро прогрессирующим течением туберкулеза;

- определить режим химиотерапии в соответствии с данными ТЛЧ или данными анамнеза при отсутствии данных ТЛЧ и получить подтверждение правильности определения режима на ВК;

- оценить наличие необходимого комплекса препаратов в учреждении на курс химиотерапии или как минимум на один год лечения больного и возможности поставок препаратов в последующем до завершения курса химиотерапии;

- назначить препараты в дозах, соответствующих весу больного, корректировать дозы в период химиотерапии в зависимости от изменений массы тела;
- оценить риск возникновения побочных действий противотуберкулезных препаратов у больных с сопутствующей патологией, функциональными нарушениями органов и систем или по данным анамнеза;
- назначить сопутствующую терапию для предотвращения побочных действий противотуберкулезных препаратов;
- назначить патогенетическую терапию при наличии показаний;
- определить необходимость коллапсотерапии (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);
- определить необходимость клапанной бронхо-блокации;
- определить необходимость хирургического лечения;
- определить методы и сроки обследования больного с целью контроля за эффективностью лечения;
- выбрать наиболее рациональную(ые) организационную(ые) форму(ы) химиотерапии для каждого больного с обязательным соблюдением преемственности в лечении.

2.11. При проведении противотуберкулезной химиотерапии туберкулеза необходимо:

- проводить контрольные обследования (см. приложение №8)
- проводить сопутствующую терапию, предупреждающую возникновение побочных действий противотуберкулезных препаратов;
- проводить мониторинг побочных действий противотуберкулезных препаратов и их коррекцию в период лечения;
- обеспечить контролируемый прием пациентом назначенной комбинации противотуберкулезных препаратов на всех этапах лечения;
- способствовать повышению мотивации больного к лечению без перерывов и завершению полного курса лечения.

2.12. При наличии показаний наряду с противотуберкулезной терапией проводят:

- патогенетическую терапию (приложение №9)
- коллапсотерапию (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);
- клапанную бронхоблокацию;
- хирургическое лечение;

### 3. Режимы химиотерапии

**3.1. Первый (I) режим химиотерапии** – режим химиотерапии лекарственно чувствительного

туберкулеза назначают больным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды, молекулярно-генетическое исследование) и больным туберкулезом внелегочных локализаций:

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

**3.1.1.** В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Рифабутин назначается при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеаз.

При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе он исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее, чем на 3 месяца.

Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев. За этот срок больной должен принять 60 суточных доз комбинации из 4 основных препаратов. Рекомендуется не допускать перерывы в лечении, однако в редких случаях пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз.

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

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

1. На 1 месяц (до 90 доз), в том числе до получения результатов ТЛЧ – при отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики.

2. На 2 месяца (до 120 доз) – при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации.

При получении данных о лекарственной устойчивости возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии по решению ВК проводят коррекцию химиотерапии (раздел 3.3.).

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

**3.1.2.1.** При подтвержденной данными ТЛЧ чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в фазе продолжения назначают 2 основных препарата – изониазид и рифампцин:

- при туберкулезе органов дыхания и внелегочном туберкулезе – в течение 4 месяцев (120 доз),
- при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе – 12 месяцев (360 доз).

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1.

| Режим | Фазы курса химиотерапии                                       |  |
|-------|---|--|
|       | Интенсивная   | Фаза продолжения   |
| I     | 2-3* H R** Z E  | 4*** H R**<br>4*** H R** E<br>12****H R**<br>12****H R** E |
| II    | 2-3* Km /Am R Z Fq [E]  | 6-9 ***R Z Fq[E]   |
| III   | 2-3* H R** Z E  | 4*** H R** E   |
| IV    | 6***** Cm Lfx Z Cs/Trd<br>PAS Pto/Eto<br>[ Km/Am] [E] [Mfx]   | 12-18*****<br>Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto<br>[ E] [Mfx]       |
| V     | 6-12***** Cm Mfx Z<br>Cs/Trd PAS Lzd +<br>[E] [Amx Imp Clr H] | 12-18Mfx Z Cs/Trd PAS +<br>[E] [Lzd Amx Imp Clr H]         |

**Примечания:**

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

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

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

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

\*\*\*\*\*Длительность интенсивной фазы 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения 12 месяцев и более для пациентов, повторно получающих лечение по III режиму.

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – ПАСК, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатинном, Clr – кларитромицин.

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

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

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

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

**3.2.4.** Пиразинамид включается во второй режим химиотерапии на протяжении всего курса лечения.

**3.3. Третий (III) режим химиотерапии** (режим химиотерапии лекарственно чувствительного туберкулеза) назначают больным органов дыхания без бактериовыделения и высокого риска МЛУ (см. п. 2.6):

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

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев (60 доз). При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии по решению ВК.

В фазе продолжения терапии назначают 3 основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина в течение 4 месяцев (120 доз).

**3.4. Четвертый (IV) режим химиотерапии (режим химиотерапии МЛУ туберкулеза)** назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину.

Кроме того, по решению ВК IV режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ больным туберкулёзом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ МБТ:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);

- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;

- больным с рецидивом туберкулеза и других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;

- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом в случае выполнения следующих условий:

- о принято не менее 90 доз,

- о лечение проводилось под строгим контролем,

- о отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.

- о обеспечена приверженность больного к лечению.

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

**3.4.1.** При установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину, но отсутствии данных ТЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают следующую комбинацию препаратов: Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto - капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, протионамид или этионамид, которая при получении результатов ТЛЧ корректируется.

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

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

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;

- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;

- при сохранении чувствительности к этамбутолу, его вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения (таблица 2);

- пиразинамид, применяют на протяжении всего курса лечения;

- циклосерин, ПАСК включаются в режим химиотерапии в независимости от данных ТЛЧ

В фазе продолжения по IV режиму назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина и пиперазида.

**3.4.2.** При отсутствии результатов ТЛЧ назначается стандартный режим – 6 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto + 12-18 Lfx Z PAS Cs/Trd ( Pto/Eto).

В интенсивной фазе назначается следующая схема препаратов: капреомицин, левофлоксацин,

пиразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, протионамид или этионамид

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

**3.4.3.** При тяжелом течении туберкулеза в схему лечения могут быть добавлены препараты группы 5 (таблица2)

**Таблица 2.** Алгоритм составления IV режима химиотерапии по результатам ТЛЧ

| Последовательность включения препаратов в режим  | Противотуберкулезные препараты   | Комментарии   |
|--|--|---|
| Группа №1 – Аминогликозиды и полипептид  | Канамицин, амикацин, капреомицин   | Назначить один из препаратов. Капреомицин назначить при устойчивости к канамицину/ или амикацину или при отсутствии данных ТЛЧ на канамицин/ или амикацин.                        |
| Группа № 2 - Фторхинолоны  | Левофлоксацин, моксифлоксацин  | Назначить один из фторхинолонов в максимальной дозировке. Предпочтение должно быть отдано левофлоксацину и/или моксифлоксацину. Моксифлоксацин назначить при ЛУ МБТ к флоксацину. |
| Группа № 3 - Препараты основного ряда  | Этамбутол, пиразинамид   | Этамбутол назначить при сохранении к нему чувствительности МБТ. Пиразинамид назначить на протяжении всего курса лечения.  |
| Группа №4 Бактериостатические препараты резервного ряда  | ПАСК<br>циклосерин /или теризидон<br>этионамид/ или протионамид                | Предпочтение должно быть отдано циклосерину/или теризидону и ПАСК<br>Этионамид/или протионамид применять с учетом переносимости и лекарственной устойчивости.                     |
| Группа № 5 –Антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью | Линезолид, амоксициллина<br>клавуланат, имепенем/<br>циластатин, кларитромицин | Предпочтение должно быть отдано антибиотик<br>класса оксазолидинонов ( линезолиду).   |

**3.4.4.** Длительность интенсивной фазы должна составлять 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – 18-24 месяца.

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

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

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

**3.4.8.** При выявлении широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий, а также при подозрении на нее, назначается V режим химиотерапии.

В случае туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к изониазиду по результатам как минимум двух разных методов ТЛЧ, один из

которых - бактериологический метод с применением промышленно изготовленных жидких сред/наборов реагентов, в режим химиотерапии включается изониазид взамен одного или двух препаратов группы №4 , а продолжительность курса химиотерапии может быть сокращена до 15 месяцев.

**3.5. Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза)** назначают всем больным туберкулезом с установленной ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно (по решению ВК).

Режим лечения в интенсивной фазе больного ШЛУ ТБ включает 5 групп препаратов (см. таблицу 2):

- Аминогликозид или полипептид (канамицин, капреомицин или амикацин). При наличии устойчивости к препаратам из группы аминогликозидов, препаратом выбора является капреомицин. При сохраненной чувствительности к аминогликозидам оправдано использование амикацина или канамицина

- Препарат из группы фторхинолонов последнего поколения (моксифлоксацин);

- Пероральные противотуберкулёзные препараты основного ряда с сохраненной чувствительностью. Пиразинамид используется на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости. При сохранении лекарственной чувствительности к этамбутолу он применяется на протяжении всего курса лечения

- Бактериостатические противотуберкулезные препараты резервного ряда (этионамид/протионамид, циклосерин, ПАСК). Циклосерин/или теризидон и ПАСК используются на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости.

- Линезолид, амоксициллин-клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, изониазид в высоких дозах. Предпочтение должно быть отдано антибиотику класса **оксазолидинонов (линезолиду)**.

**3.5.1.** Режим лечения в интенсивной фазе больного ШЛУ ТБ включает минимум 6 препаратов с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда. Схема лечения ШЛУ ТБ: капреомицин, моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин, линезолид, кларитромицин или амоксициллин/клавуланат.

**3.5.2.** В фазу продолжения применяют минимум 4 противотуберкулезных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда: моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин/или теризидон, линезолид.

**3.5.3.** Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ - 6 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах.

Общая длительность лечения больных ШЛУ ТБ не менее 24 месяцев.

**3.6. Прием препаратов по IV и V режимам** осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе, и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Суточная доза в стационаре принимается в один, два или три приема, а амбулаторных условиях – в один прием. Больные, получающие ПТП дробно в стационаре,

по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

Химиотерапия по IV и V режимам назначается с учетом веса и коррекцией дозировок по мере его увеличения.

Рекомендуемые суточные дозы ПТП назначаются в соответствии с приложением № 3 к настоящей инструкции.

Индивидуальные режимы лечения в особых условиях описаны в приложении № 6.

#### **4. Коррекция химиотерапии, основанная на результатах ускоренных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности**

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

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

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

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

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



**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

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

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

**2.** В условиях широкого распространения случаев МЛУ и ШЛУ ТБ в РФ основным принципом формирования режимов терапии является индивидуализированный подбор схемы химиотерапии (раздел II). Определение эффективных индивидуальных схем химиотерапии основывается на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных. Приоритетным подходом к составлению режима терапии является использование результатов ускоренных молекулярно-генетических и/или культуральных методов определения лекарственной

чувствительности МБТ, зарегистрированных в установленном порядке в РФ.

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

**4.** Критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются:

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

### ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные (препараты для лечения лекарственно чувствительного ТБ) и резервные (препараты выбора для лечения полирезистентного и МЛУ/ШЛУ ТБ). Для усиления схем терапии в лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ используются антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью.

**1.1.** Основные препараты (1-го ряда): изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Стрептомицин в I режиме лечения не рекомендуется использовать при высоком уровне (50% и более) первичной ЛУ к этому препарату

**1.2.** Резервные препараты (2-го ряда): канамицин (амикацин), капреомицин, фторхинолоны последних поколений, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК.

**1.3** Антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью (3-го ряда): линезолид, амоксициллина клавуланат, имепенем/циластатин, кларитромицин.

2. Резервные препараты и антибактериальные

препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью применяют под наблюдением противотуберкулезного учреждения, в котором систематически осуществляется внешний контроль качества микробиологических исследований (в т.ч. ТЛЧ) и централизованный контроль лечения туберкулеза со стороны ВК регионального противотуберкулезного диспансера.

**3.** Рекомендуемые суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых (табл. 1).

**4.** Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин - назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточные дозы препаратов: протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК, и препаратов 3-го ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный приём всей суточной дозы.

**Таблица 1.** Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

| Препарат                 | Суточные дозы (при ежедневном приеме) |                       |                            |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------------------|
|                          | до 33 кг                              | 33-50 кг              | 51-70 кг                   | более 70 кг (также максимальная доза) |
| Изониазид                | 5-10 мг/кг                            | 300 мг                | 300-600 мг                 | 600 мг                                |
| Рифампицин               | 10 мг/кг                              | 450-600 мг            | 600 мг                     | 600 мг                                |
| Рифабутин                | 5 мг/кг                               | 150 мг                | 300-450 мг                 | 450 мг                                |
| Пиразинамид              | 30-40 мг/кг                           | 1000-1500 мг          | 1500-2000 мг               | 2000-2500 мг                          |
| Этамбутол                | 25 мг/кг                              | 800-1200 мг           | 1200-1600 мг               | 1600-2000 мг                          |
| Канамицин                | 15-20 мг/кг                           | 500-750 мг            | 1000 мг                    | 1000 мг                               |
| Амикацин                 | 15-20 мг/кг                           | 500-750 мг            | 1000 мг                    | 1000 мг                               |
| Левофлоксацин            | 750 мг                                | 750 мг                | 750 мг                     | 750-1000 мг                           |
| Моксифлоксацин           | 400 мг                                | 400 мг                | 400 мг                     | 400 мг                                |
| Протионамид, этионамид   | 15-20 мг/кг                           | 500-мг                | 750 мг                     | 750-1000 мг                           |
| Капреомицин              | 15-20 мг/кг                           | 500-750 мг            | 1000 мг                    | 1000 мг                               |
| Циклосерин               | 15-20 мг/кг                           | 500 мг                | 750 мг                     | 750-1000 мг                           |
| Теризидон                | 15-20 мг/кг                           | 600 мг                | 600 мг                     | 900 мг                                |
| ПАСК                     | 1500 мг/кг                            | 8 г                   | 8-12 г                     | 12 г                                  |
| Линезолид                | 10-15 мг/кг                           | 600 мг                | 600 мг                     | 600-1200 мг                           |
| Амоксициллина клавуланат | 45 мг/кг считая на амоксициллин       | 1500 мг               | 1500-1750 мг               | 1500-1750 мг                          |
| Кларитромицин            | 15 мг/кг                              | 750 мг                | 1000 мг                    | 1000 мг                               |
| Имепенем/циластатин      | 500 мг каждые 6 часов                 | 500 мг каждые 6 часов | 500-1000 мг каждые 6 часов | 1000 мг каждые 6 часов                |

## Приложение № 3

**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ВЫШЕСТОЯЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

В региональные (областные, республиканские, краевые, окружные) противотуберкулезные учреждения с возможностью проведения ускоренных методов определения лекарственной чувствительности должны быть направлены:

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

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

В вышестоящих учреждениях лечение таких больных проводят в соответствии с результатами ускоренных методов определения ЛУ МБТ (предпочтительнее молекулярно-генетических). В ожидании результатов ТЛЧ МБТ лечение проводят в соответствии с показаниями по I или IV режиму. При невозможности транспортировки больного в региональные (областные, республиканские, краевые, окружные) противотуберкулезные учреждения, необходимо направить патологический материал в бактериологическую лабораторию вышестоящего учреждения для проведения ТЛЧ. Коррекция химиотерапии может быть проведена по решению ВК учреждения, в котором находится больной, но после получения результата ТЛЧ и рекомендаций по продолжению химиотерапии из вышестоящего учреждения.

## Приложение № 4

**ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ**

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается на ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога, привнегочном туберкулезе – специалиста по соответствующей органной патологии.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- Химиотерапия перед проведением операции должна продолжаться не менее двух месяцев за исключением случаев туберкулезного спондилита, осложненных прогрессирующими неврологическими расстройствами, при которых операция проводится максимально рано по отношению к началу химиотерапии.
- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.
- В послеоперационном периоде продолжается

или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ.

- Химиотерапия после операции должна быть продолжена еще не менее, чем на 3 месяца при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, на 6 месяцев при наличии моно- или полирезистентности МБТ, на 12 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ вне зависимости от длительности дооперационного периода.

- Режимы химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и /или методом посева на жидких/ плотных средах, полученного из операционного материала.

### ПРОВЕДЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ

**1. Беременность** не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности.

При лечении лекарственно чувствительно туберкулеза у беременной женщины из режима исключается пипразинамид и стрептомицин.

При необходимости применения препаратов резерва лечение начинают во втором триместре беременности или же ранее в случае тяжелого состояния пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов.

При беременности нельзя назначать этионамид, пипразинамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

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

**3. Сахарный диабет.** Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). При наличии противопоказаний к назначению этамбутола он должен быть заменен на два препарата резервного ряда в зависимости от результатов индивидуального ТЛЧ по решению ВК.

**4. Почечная недостаточность.** В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (таблица 1).

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

**Таблица 1.** Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

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

\* - приемлемость дозы 250 мг точно не установлена.

Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

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

\*\*\* - возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

**6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.** При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо пролечить его одновременно от язвенной болезни и туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

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

**8. Психические нарушения.** Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании

циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром

**9. Наркотическая зависимость.** Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

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

- Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ- инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев при туберкулезе с сохраненной чувствительностью МБТ или 12 месяцев – с лекарственной устойчивостью, но не МЛУ. Длительность фаз лечения может быть увеличена по решению ВК. Длительность лечения при МЛУ/ШЛУ туберкулезе - в соответствии с IV и V режимами химиотерапии.

- Рекомендованные режимы лечения как лекарственно чувствительного, так и лекарственно устойчивого туберкулеза остаются одинаковыми вне зависимости от наличия или отсутствия у больных ВИЧ – инфекции

- При использовании в схеме антиретровирусного лечения ингибиторов протеаз рифампицин необходимо заменять рифабутином. При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифабутином (таблица 2).

- Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по I режиму или режиму лечения с ЛУ, но не МЛУ, без применения антиретровирусной терапии (АРВТ), наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом.

- Прогрессирование туберкулезного процесса в первые три месяца АРВТ может быть связано с синдромом восстановления иммунной системы (СВИС). Для дифференциальной диагностики СВИС и МЛУ ТБ

необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ.

- При высоком риске МЛУ по решению ВК больной может быть переведен на IV режим химиотерапии после 1 месяца лечения до получения результатов ТЛЧ

- Противовирусная терапия должна назначаться и контролироваться врачом-инфекционистом

**Таблица 2.** Взаимодействие рифабутин (Rb) и противовирусных препаратов

| Препарат  | Коррекция режима дозирования  |
|---|---|
| Ненуклеозидные ингибиторы                         | Применяют стандартные дозы  |
| Фозампренавир (FPV)                               | FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю   |
| Эфавиренз (EFV)                                   | EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю   |
| Индинавир (IDV)                                   | IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю   |
| Невирапин (NVP)                                   | NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю  |
| Нелфинавир (NFV)                                  | NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю   |
| Ритонавир (RTV)                                   | RTV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю  |
| Саквинавир (Инвираза SQV)                         | Не рекомендуется без усиления ритонавириом  |
| Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)                       | LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю  |
| Атазанавир (ATV)                                  | ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю  |
| Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром | ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю   |
| Ралтегравир (RAL)                                 | Стандартные дозы обоих препаратов   |
| Энфувиртид (T-20)                                 | Стандартные дозы обоих препаратов   |
| Этравирин (ETR)                                   | Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю |

**ОРГАНИЗАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**1.** Лечение больных туберкулезом проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который обеспечивает правильность и эффективность лечения.

**2.** Весь курс лечения или его отдельные этапы проводят в стационаре с круглосуточным или только дневным пребыванием, а также в санаторных и амбулаторных условиях. Организационную форму лечения определяют с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, материально-бытовых условий его жизни, психологических особенностей больного, степени социальной адаптации и местных условий.

Санаторный этап лечения является обязательным в комплексном лечении больных туберкулезом. Фаза продолжения химиотерапии должна осуществляться на санаторном этапе при строгом соблюдении преемственности в лечении.

**3.** Лечение больных туберкулезом органов дыхания с выделением МЛУ/ШЛУ микобактерий проводят в специализированном отделении противотуберкулезной службы с круглосуточным пребыванием в течение всей интенсивной фазы до получения 2-х отрицательных результатов посева мокроты или «стационаре на дому».

**4.** Контролируемый приём противотуберкулёзных препаратов на амбулаторном этапе должен быть организован как можно ближе к месту проживания больного и обеспечен медицинскими работниками противотуберкулёзных учреждений и подразделений, а при необходимости сотрудниками ближайшего учреждения общей лечебной сети (районных и городских

поликлиник, врачебных амбулаторий, районных и участковых больниц, ФАПов). Возможно использование «стационара на дому».

**5.** Независимо от организационной формы лечения должны быть соблюдены стандарт лечения и контроль за его проведением, а также преемственность между лечебными учреждениями при переходе больного от одной организационной формы лечения к другой.

**6.** Необходимо использовать все возможности мотивации больного на прием химиопрепаратов без перерывов и завершение полного курса лечения (социальная, психологическая, наркологическая помощь).

**7.** Лечение должно проводиться при строгом соблюдении мер инфекционного контроля.

**8.** Назначение противотуберкулезных препаратов резерва должно осуществляться только при наличии комплекса препаратов как минимум на один год лечения и при условии гарантированных регулярных поставок в требуемом количестве в последующем.

**9.** Результат лечения оценивают с использованием всех критериев эффективности и оформляют соответствующую документацию. Контроль эффективности лечения осуществляет вышестоящее противотуберкулезное учреждение.

**10.** Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим кварталный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.

**ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ****1. Обследование больных перед началом лечения:**

- 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 лекарственных препаратов.

**2.** В обязательный комплекс обследования больных при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения входит следующее:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (молекулярно-генетический метод, микроскопия, посев на жидкие/плотные питательные среды) не менее, чем двукратно;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала из двух образцов на лекарственную чувствительность МБТ молекулярно-генетическим и методом посева на жидкие/или плотные среды. При двукратном выявлении ЛУ к рифампицину и изониазиду исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не дублируются;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при возможности компьютерная томография;
- клинические анализы крови, мочи, кала;
- серологическое исследование на сифилис;
- исследование крови на антитела к ВИЧ;
- исследование крови на антитела к вирусам гепатита;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы/сахар в крови;
- определение содержания креатинина сыворотки крови у больных МЛУ ТБ;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола ;
- осмотр ЛОР-врача перед назначением аминогликозидов или полипептида;

- по показаниям – трахеобронхоскопия и функциональное исследование легких.
- при внелегочном туберкулезе проводят комплекс исследований, соответствующий особенностям пораженного органа

В случае наличия сопутствующих заболеваний в комплекс обследования включают консультации соответствующих специалистов и необходимый комплекс обследования.

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

**4.** Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно ;
- определения уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении препаратов резерва и антибиотиков широкого спектра действия;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протиионамида и\или ПАСК;
- при химиотерапии по I, II и III стандартным режимам микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала в интенсивной фазе лечения проводят не реже 1 раза в месяц, а на фазе продолжения – каждые 3 месяца и по завершению лечения – не менее чем из 2-х образцов;
- при химиотерапии по IV режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;
  - определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение лекарственной чувствительности МБТ проводят при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ. При химиотерапии по II, IV и V режимам повторные ТЛЧ проводятся только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.
  - рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения – каждые 2 месяца при лечении по I, II, III режимам и каждые 3 месяца - при лечении по IV и V режимам.
  - осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении аминогликозидов и полипептида;
  - исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других препаратов, влияющих на обмен пуринов.
- 5.** При осложнениях туберкулезного процесса или необходимости обсуждения показаний к хирургическому вмешательству показано внеочередное проведение необходимых исследований.
- 6.** Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции побочных эффектов химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога и др.).

## Приложение № 8

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

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

- Иммуностимулирующие препараты, разрешенные к использованию при туберкулезе
- Дезинтоксикационные
- Противовоспалительные
- Десенсибилизирующие
- Антиоксидантные
- Антигипоксантные
- Витаминные препараты

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

- Гепатопротекторные
- Витамины группы В
- Препараты калия
- Антигистаминные
- Бронходилататоры
- Противовоспалительные нестероидные
- Кортикостероидные
- Тиреозамещающие гормоны
- Противосудорожные
- Противорвотные
- Пробиотические
- H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, антацидные
- Антидепрессантные, седативные, нейролептические, анксиолитические



## Побочные действия на противотуберкулезные препараты и способы их коррекции

| Нежелательное явление   | Наиболее вероятный препарат       | Рекомендуемая стратегия ведения  |
|---|-----------------------------------|--|
| Судороги  | Cs, H, Fq                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отмена препарата, вызвавшего судороги.</li> <li>2. Консультация психиатра.</li> <li>3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра.</li> <li>3. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.</li> <li>5. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.</li> </ol>                       |
| Периферическая нейропатия                                       | Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.</li> <li>3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа amitriptyline, нестероидными противовоспалительными препаратами.</li> <li>4. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol> |
| Снижение слуха  | S, Km, Am, Cm, Clr.               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести аудиографию.</li> <li>2. Назначить капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.</li> <li>3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю).</li> <li>4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> <li>5. Слухопротезирование при снижении слуха.</li> </ol>   |
| Психоз  | Cs, H, Fq, Eto/Pto,               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза.</li> <li>2. Назначить консультацию психиатра.</li> <li>3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов).</li> <li>4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.</li> <li>5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol>                          |
| Депрессия   | Cs, H, Eto/Pto, Fq                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Групповые или индивидуальные консультации психолога.</li> <li>2. Консультация психиатра.</li> <li>3. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, amitriptyline)</li> <li>3. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol>  |
| Гипотиреоз  | PAS, Eto/Pto                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы.</li> <li>2. Назначить консультацию эндокринолога.</li> <li>3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.</li> </ol>  |
| Тошнота и рвота   | R,PAS, Eto/Pto, H, E, Z.          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.</li> <li>2. Назначить противорвотную терапию (церукал).</li> <li>3. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol>   |
| Гастрит   | Eto/Pto, PAS                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить соответствующие препараты на 1 – 7 дней.</li> <li>2. Назначить H<sub>2</sub> – блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов)</li> <li>3. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol>   |
| Гепатит   | Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. При повышении уровня трансаминаз в 4 и более раз прекратить химиотерапию до разрешения гепатита.</li> <li>2. Исключить другие вероятные причины гепатита.</li> <li>3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию.</li> <li>4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты</li> <li>5. Возобновить прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.</li> </ol>                   |
| Нефро-токсичность   | S,Km, Am, Cm                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить соответствующий препарат.</li> <li>2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее назначались аминогликозиды.</li> <li>3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек</li> <li>4. Уточнить влияние всех других противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина.</li> </ol>   |
| Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния) | Cm, Km, Am, S                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Определить уровня калия в сыворотке крови.</li> <li>2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция.</li> <li>3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция</li> </ol>  |
| Неврит зрительного нерва  | E                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменить этамбутол.</li> <li>2. Назначить консультацию офтальмолога.</li> <li>3. При подтверждении диагноза препарат исключить</li> </ol>  |
| Артралгия   | Z, Fq                             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.</li> <li>2. Снизить дозу соответствующего препарата.</li> <li>3. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.</li> </ol>  |

## Проект концепции этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации

### 1. Общие положения

**1.1. Концепция этиологической диагностики направлена** на создание рациональной и эффективной системы этиологической диагностики туберкулеза. Этиологическая диагностика туберкулеза должна основываться на действующей нормативной базе, регламентирующей ее деятельность, и направлена на обеспечение:

- доступности обследования для всего населения вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента;
- быстрой диагностики заболевания и определения лекарственной чувствительности возбудителя;
- использования методов исследования с доказанной эффективностью с целью наиболее полного удовлетворения требований к качеству диагностики и контроля лечения больных туберкулезом,
- эффективного мониторинга распространения лекарственно устойчивых форм туберкулеза;
- высокого качества, экономической эффективности и безопасности лабораторных исследований;
- устойчивой системы развития этиологической диагностики туберкулеза, в том числе быстрого внедрения и эффективного использования инновационных подходов.

### 1.2. Концепция основывается на:

- Федеральном законе РФ ФЗ №77 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001;
- государственных стандартах по лабораторной медицине;
- приказах уполномоченных органов РФ об организации мероприятий по борьбе с туберкулезом и клинических лабораторных исследованиях;
- рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких.

**1.3.** Этиологическая диагностика туберкулеза, основывающаяся на методах лабораторной диагностики, направленных на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале и его характеристику (видовую принадлежность и спектр лекарственной чувствительности) – **этиологические исследования**, должна применяться в комплексе обследований для выявления туберкулеза у пациентов с симптомами этого заболевания, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения больных туберкулезом.

Лабораторное обследование на двух первых этапах должно обеспечивать подтверждение/исключение наличия возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, определение массивности бактериовыделения (степени инфекционной опасности больного) и исключение/подтверждение МЛУ с максимальным качеством (в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью, которые могут обеспечить методы последнего поколения).

На этапе расширенного исследования должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности к основным противотуберкулезным препаратам, а при необходимости и к препаратам резервного ряда.

*Этиологические методы не могут использоваться для профилактических обследований населения и/или групп риска с целью выявления туберкулеза!*

**1.4.** Организация исследований должна обеспечивать получение результатов исследования в **кратчайшие сроки и их наибольшую достоверность**, возможные при применении методов последнего поколения и внедрением системы управления качеством во всех лабораториях, проводящих исследования для подтверждения диагноза «туберкулез», вне зависимости от уровня подчиненности и вида исследований.

**1.5.** Если в лаборатории медучреждения, проводящего обследование пациента, отсутствует возможность проведения исследования с указанными выше диагностической чувствительностью и специфичностью и в указанные сроки, пациенту должна быть гарантирована возможность проведения такого обследования в другой лаборатории, оснащенной соответствующим образом.

**1.6.** Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений или учитываться при мониторинге противотуберкулезных мероприятий только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований. В лабораториях противотуберкулезной службы, проводящих этиологическую диагностику туберкулеза, начиная с 2013 года должно начаться поэтапное внедрение системы управления качеством исследований и ее сертификации. На переходный период лаборатории, выполняющие исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и характеристики возбудителя, должны подтверждать качество проводимых ими исследований участием в ФСВОК по соответствующим видам исследования.

## Приложение 1.

## Программа реализации концепции этиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации

## 1. Список сокращений и определений

**Индикатор МЛУ** – выявление мутаций (молекулярно-генетическими методами), определяющих устойчивость к рифампицину без определения чувствительности к другим препаратам

**ИФ** – интенсивная фаза химиотерапии

**ЖС** – посев на жидкие среды

**ККИ** – контрольный комплекс исследований

**КУБ+** – кислотоустойчивые бактерии методом микроскопии выявлены

**КУБ-** – кислотоустойчивые бактерии методом микроскопии не выявлены

**ЛЧ** – лекарственная чувствительность МБТ

**МБТ** – микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*)

**МБТ+** – наличие бактериовыделения (микобактерий туберкулезного комплекса), подтвержденное методом микроскопии и/или посева

**МБТ-** – бактериовыделение (микобактерий туберкулезного комплекса) не подтверждено методами микроскопии и посева

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

**МГМ** – молекулярно-генетические методы

**МГМ+** – микобактерии туберкулезного комплекса МГМ выявлены

**МГМ-** – микобактерии туберкулезного комплекса МГМ не выявлены

**МЛУ** – множественная лекарственная устойчивость МБТ

**МЛУ ТБ** – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

**МС** – микроскопия

**МС-** – пациент с отрицательным результатом микроскопического исследования материала

**МС+** – пациент с положительным результатом микроскопического исследования материала

**НИЛЧ** – не прямое исследование лекарственной чувствительности (выделенной культуры)

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

Образец диагностического материала – проба диагностического материала собранная/взятая у пациента и предназначенная для лабораторного исследования. Два образца – образцы, собранные/взятые у пациента в разное время.

**ОПЭМ** – организационно-противоэпидемические мероприятия по случаю бактериовыделения, включая регистрацию бактериовыделителя, инициацию работы в очаге инфекции, выбор организационных форм лечения (госпитализация в соответствующее отделение)

**ПДз** – подтверждение диагноза туберкулеза с последующей регистрацией (постановкой на диспансерный учет) больного ТБ и началом лечения

**ПИЛЧ** – прямое исследование лекарственной чувствительности (без предварительного выделения культуры, непосредственно в первичном диагностическом образце)

**ПТП** – противотуберкулезные препараты

**ПТП 1го ряда (ПТП1)** – рифампицин, изониазид, стрептомицин, этамбутол, пиразинамид

**ПТПрезервногоряда(ПТП2)**–вэтомдокументе–ПТП,иные чем ПТП 1го ряда, к которым установлены критические концентрации (в инструкциях производителей или иных, утвержденных в установленном порядке)

**РХТ** – режим химиотерапии

**ТБ** – туберкулез

**ШЛУ** – широкая лекарственная устойчивость

**ШЛУ ТБ** – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

**Уст.** – устойчивость культуры микобактерий к ПТП1 и/или ПТП2, иным, чем изониазид и рифампицин, определенная методом посева на жидкие среды или МГМ

**Чув.** – чувствительность культуры микобактерий к ПТП1 и/или ПТП2, иным, чем изониазид и рифампицин, определенная методом посева на жидкие среды или МГМ

## 2. Цели и задачи лабораторных исследований для этиологической диагностики туберкулеза

## 2.1. Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» необходимо:

- *подтвердить/исключить* наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале (с диагностической чувствительностью не менее 70%, диагностической специфичностью – 95%, временем оборота исследования – не более двух рабочих дней с момента поступления диагностического материала в лабораторию). Для этого должны применяться лучшие по соотношению качества и цены методы, доступные на момент исследований;

- *определить* степень инфекционной опасности больного для окружающих людей, в том числе и для **принятия решения о госпитализации пациента в отделение МБТ+ или МЛУ туберкулеза**, определения режима химиотерапии, а также характеристики случая для статистического учета, мониторинга и проведения противоэпидемиологических мероприятий.

**Для определения степени инфекционной опасности больного должны применяться:**

- **микроскопическое исследование** двух образцов респираторного диагностического материала для выявления КУБ методом люминесцентной микроскопии или микроскопии по Цилю-Нильсену (со временем оборота исследования не более двух рабочих дней с момента поступления материала в лабораторию); полученные данные о характеристике случая ТБ уточняются и корректируются в дальнейшем по результатам исследования материала методом посева;

**и**

- **исследование МГМ:** выявление случая МЛУ ТБ – подтверждение/исключение наличия устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду, или хотя бы к рифампицину как индикатору МЛУ (чувствительностью не менее 95%, специфичностью – 98%, при времени оборота исследования не более четырех рабочих дней с момента поступления диагностического материала в лабораторию или выделения культуры возбудителя). Приоритетным является подтверждение/исключение наличия устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду. Подтверждение/исключение наличия МЛУ ТБ по выявлению индикатора МЛУ – устойчивости к рифампицину допустимо, если невозможно организовать ПЦР – лабораторию или организовать пересылку диагностического материала (первичного или выделенной ДНК) во вспомогательные (субподрядные) лаборатории.

***ВНИМАНИЕ!** Для микроскопических исследований для выявления КУБ для диагностики приоритетным является люминесцентная микроскопия с использованием светодиодных микроскопов или, при возможности обеспечить техническое обслуживание, люминесцентных микроскопов с ртутными лампами. На переходный период или при незначительном числе (менее 20) исследований в день допустимо использование световой микроскопии в проходящем свете (с окраской мазков по Цилю-Нильсену).*

В случае отрицательного результата исследования МГМ для подтверждения/исключения **наличия микобактерий туберкулезного комплекса** в диагностическом материале должно быть проведено методом посева на жидкие среды (*не применимо, если чувствительность МГМ не менее 95% от метода посева на жидкие среды*).

На переходный период допустимо использование комплекса исследований микроскопическими и культуральными методами в соответствии с инструкциями (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109).

**2.2.** В случае выявления МЛУ туберкулеза органов дыхания – **для определения тактики дальнейшего лечения больного и характеристики случая для**

**статистического учета и мониторинга программы и эпидемиологического надзора необходимо (схемы расширенных обследований, подбор режима химиотерапии):**

- исключение/подтверждение наличия ШЛУ ТБ, а также определение спектра чувствительности возбудителя к ПТП молекулярно-генетическими методами (время оборота исследований – не более четырех рабочих дней с момента поступления материала в лабораторию – для КУБ+ образцов, или с момента выделения культуры возбудителя – для КУБ– образцов, чувствительность не менее 95%, специфичность – 98%);

- определение спектра чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам на жидких средах с использованием промышленно изготовленных готовых сред (среднее время оборота исследований: заключение об устойчивости к препаратам для КУБ+ образцов – в среднем через 18-25 дней с момента поступления материала, для КУБ– образцов – 7-12 дней с момента выделения культуры, заключение о чувствительности – через 42 дня).

**2.3. Исследования для постановки диагноза «туберкулёз внелёгочной локализации»** – цели и задачи исследований, а также их номенклатура аналогичны применяемым для диагностики туберкулеза органов дыхания (см. пункт 3.1), если они применимы для исследуемых видов диагностических материалов. Если инструкции к наборам реагентов для молекулярно-генетических исследований и/или для посева на жидкие среды не распространяются на диагностический материал, который необходимо исследовать, для выделения возбудителя следует использовать плотные среды.

**2.4. Выявление НТМБ.** В случае выявления возбудителя, относящегося к микобактериям иным, чем микобактерии туберкулезного комплекса необходимо провести определение видовой (групповой) принадлежности НТМБ – в течение не более трех рабочих дней с момента поступления в лабораторию диагностического материала или выделения культуры микобактерий.

**3. Алгоритмы исследования диагностического материала для выявления и дифференциальной диагностики больных туберкулезом этиологическими методами**

Организация диагностических исследований должна обеспечивать анализ хотя бы одного образца диагностического материала (или выделенной из него культуры, или ДНК) всеми методами, определенными соответствующими алгоритмами исследования как первого, так и последующих этапов.

Если исследование проводится с целью диагностики, анализируется диагностический материал (или выделенная из него культура, или ДНК), собранный только до начала химиотерапии (*Не применимо для*

случаев повторных курсов химиотерапии после неэффективного лечения или его прерывания).

Если указанные в алгоритмах исследования не могут быть проведены в лаборатории, в которую первоначально поступил диагностический материал, лаборатория должна провести тесты, которыми она владеет, а вторичный материал (предварительно обработанный материал, выделенная культура и/или ДНК) должен быть передан (с нарочным или курьерской почтой) в лабораторию, которая может провести расширенные исследования (вспомогательную/субподрядную лабораторию). Для возможности передачи материала в другие лаборатории, а также для повторения исследования (при необходимости) его часть (аликвота) после пробоподготовки должна сохраняться (путем замораживания при -180С).

В случае если применяемый метод не предусматривает возможность дальнейшего исследований материала или после установления диагноза больной направляется в учреждение противотуберкулезной службы для дообследования и лечения, допустимо исследование контрольного образца с применением только алгоритма исследования первого этапа (см. раздел 3.1).

### 3.1. Диагностика пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

Среди лиц, подлежащих обследованию на туберкулез в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, обследованию с целью **этиологической диагностики** ТБ органов дыхания подлежат пациенты с подозрением на ТБ органов дыхания, имеющие кашель с мокротой, или другие пациенты, при наличии соответствующей клинко-рентгенологической картины и после консультации фтизиатра, в том числе выявленные при диспансеризации по изменениям в рентгено/флюорограммах.

**3.1.1. Диагностический материал.** При туберкулезе легких, наиболее распространенной и эпидемически опасной форме заболевания, доступным и часто исследуемым диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента с подозрением на ТБ легких, могут исследоваться и другие виды диагностических материалов (промывные воды бронхов, аспирационный материал, БАЛ, браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.).

#### 3.1.2. Кратность обследования

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце. Исследование мокроты методом микроскопии и посева на жидкие и плотные среды проводится не менее чем в двух образцах (два из них также исследуются МГМ). В случае исследования

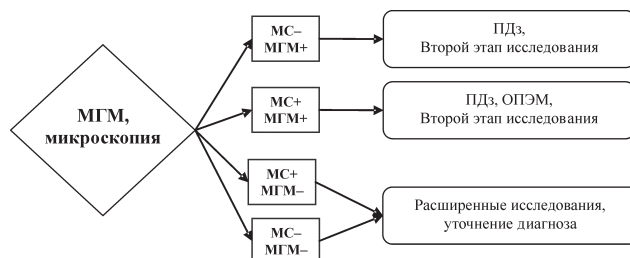
других видов отделяемого трахеобронхиального дерева допустимо исследование одного образца.

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

### 3.1.3. Первый этап диагностики для пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

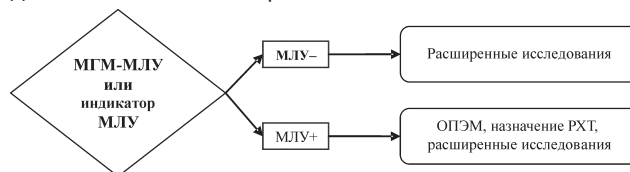
На первом этапе диагностический материал от пациента с подозрением на ТБ органов дыхания должен быть исследован для подтверждения/исключения наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** и определения **степени инфекционной опасности** больного (**МС+/МС-**) (раздел 2.1). Для этого может быть проведено исследование диагностического материала методом микроскопии, а также МГМ в общей лечебной сети или в противотуберкулезном учреждении. Время получения результата исследования – два рабочих дня, но не более трех рабочих дней после получения лабораторией диагностического материала.

На первом этапе возможно применение МГМ, позволяющих одновременно с подтверждением/исключением наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** исключить/подтвердить наличие МЛУ обнаруженного возбудителя. В этом случае второй этап совмещается с первым.



### 3.1.4. Второй этап исследования для пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

Второй этап исследования проводится молекулярно-генетическими методами для **выявления/исключения диагноза МЛУ ТБ (по определению индикатора МЛУ или устойчивости к рифампицину и изониазиду)**. Время получения результата исследования – не более четырех рабочих дней после получения лабораторией диагностического материала.



На переходный период допустимо исследование спектра лекарственной чувствительности только на жидких средах, с применением промышленно изготовленных сред.

### 3.1.5. Расширенные лабораторные исследования (третий этап исследований)

#### 3.1.5.1. Общие требования к проведению исследований

Для получения культуры для дальнейших исследований и на случай пророста посевов на жидких средах, **одновременно с посевом на жидкие среды проводится посев на одну пробирку среды Левенштейна-Йенсена.**

В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды МГМ, исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. При выявлении устойчивости дважды любыми методами к любому препарату, при дальнейших исследованиях лекарственной чувствительности образцов от этого пациента, чувствительность к этому препарату исследоваться не должна.

Исследования чувствительности к пиразинамиду проводятся по запросу клинициста. При выявлении устойчивости к пиразинамиду и в других случаях, указанных в разделе 3.5., необходимо МГМ **исключить принадлежность выявленных МБТК к *M.bovis* или *M.bovis BCG*.**

Исследования чувствительности к препаратам резервного ряда должно проводиться после определения спектра лекарственной чувствительности (ЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1го ряда по клиническим показаниям, или при выявлении МЛУ (или хотя бы устойчивости к рифампицину, как индикатору МЛУ), или полирезистентности. Исследования чувствительности к амикацину, фторхинолону и капреомицину проводятся обязательно, исследование к другим резервным препаратам проводятся при наличии валидированного метода исследования.

Исследования ЛЧ могут проводиться прямым методом (ПИЛЧ)– МГМ и/или посевом деконтаминированного диагностического материала на среды с ПТП, при высокой концентрации микобактерий туберкулеза (МБТ) – при положительном результате микроскопии, или непрямым методом (НИЛЧ) – исследованием выделенной культуры.

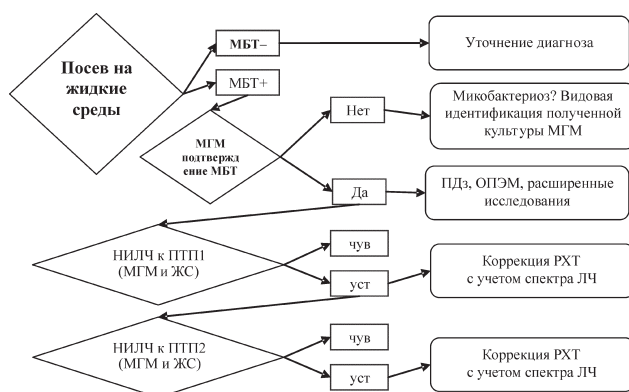
#### 3.1.5.2. Время получения результата исследования на расширенном этапе не должно превышать:

- для выделения культуры на жидких средах – 10-20 дней – для положительного результата, включая подтверждение принадлежности выделенной культуры к МБТ, и не более 42 дней – для отрицательного результата, с момента поступления диагностического материала в лабораторию;
- ПИЛЧ – при посеве на жидкие среды – 4-12 дней (4-20 дней для пиразинамида)

- ПИЛЧ-МГМ – не более четырех рабочих дней;
- НИЛЧ – при посеве на жидкие среды – 4-12 дней (4-20 дней для пиразинамида), после получения культуры и ее идентификацию;
- НИЛЧ-МГМ – не более четырех рабочих дней после получения культуры.

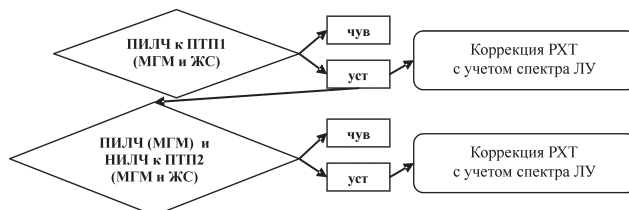
#### 3.1.5.3. Расширенные исследования для случаев МГМ– до начала лечения.

Целью расширенного исследования для случаев МГМ– является подтверждение/исключение наличия микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ+/МБТ–) в диагностическом материале и определение спектра лекарственной чувствительности выявленных МБТ.



#### 3.1.5.4. Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ+ МЛУ– до начала лечения.

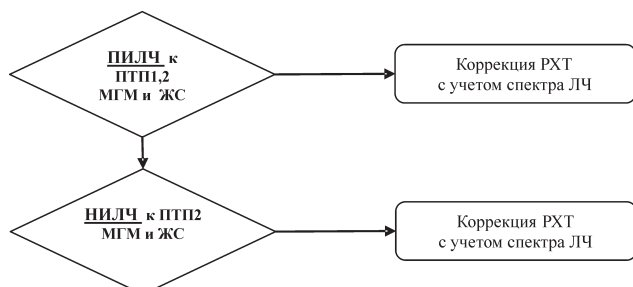
Целью расширенного исследования для случаев МС+МГМ+МЛУ– является уточнение спектра лекарственной чувствительности возбудителя для назначения/коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости (для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения), а также получение культуры для проведения дальнейших исследований.



#### 3.1.5.5. Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ+ МЛУ+ до начала лечения

Целью расширенного исследования при выявлении МС+МГМ+МЛУ+ является уточнение спектра лекарственной чувствительности возбудителя для назначения/коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости (для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения), а также получение культуры для проведения дальнейших исследований.

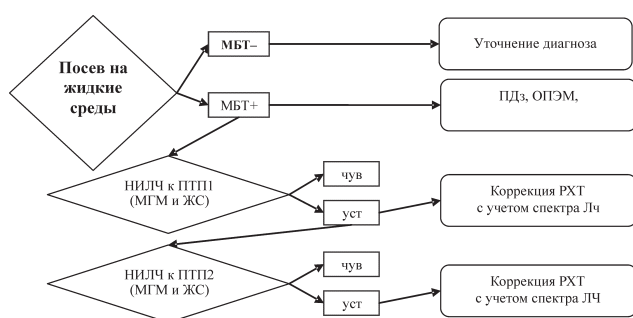
Исследование ЛЧ к препаратам первого и резервного ряда проводится МГМ и методом посева на жидкие среды – ПИЛЧ для исследований чувствительности к препаратам первого и резервного (только МГМ) ряда и НИЛЧ – для препаратов резервного ряда (при выявлении МЛУ, полирезистентности или по клиническим показаниям)



Для препаратов резервного ряда, для которых отсутствуют МГМ выявления устойчивости к чувствительностью не менее 90% и/или методы посева на жидких средах (по инструкции их производителя), могут быть использованы микробиологические методы исследования лекарственной чувствительности, валидированные для этих препаратов.

**3.1.5.6. Расширенные исследования при выявлении МС–МГМ+ МЛУ– до начала лечения**

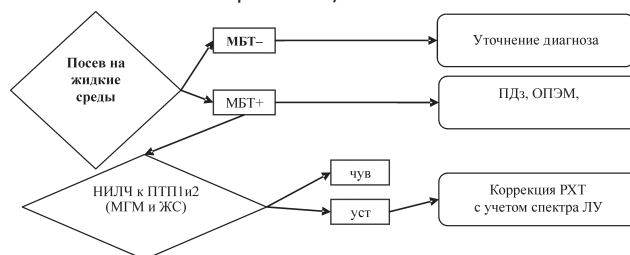
Целью расширенного исследования при выявлении МС–МГМ+МЛУ– является уточнение диагноза, получение культуры для проведения дальнейших исследований (уточнения спектра лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП 1го и, по клиническим показаниям, резервного ряда, для возможной коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости – для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения).



**3.1.5.7. Расширенные исследования при выявлении МС–МГМ+ МЛУ+ до начала лечения**

Целью расширенного исследования при выявлении на первых этапах МС–МГМ+МЛУ+ является уточнение диагноза, получение культуры для проведения дальнейших исследований (уточнения спектра лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП 1го и резервного ряда для возможной коррекции курса химиотерапии, последующего контроля за

нарастанием устойчивости – для мониторинга случаев нозокомиального заражения).



**3.2. Исследования для подтверждения диагноза «туберкулез внелегочной локализации».**

**3.2.1. Исследования внелегочных диагностических материалов** проводятся только с целью дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации, при наличии показаний, по назначению фтизиатра и/или после консультации фтизиатра соответствующего профиля.

**3.2.2. Обследование пациентов с целью дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации.**

Обследованию подлежат больные с длительными хроническими процессами, с выраженными клинико-лабораторными и рентгенологическими показаниями и рефракторные к неспецифической антибактериальной и/или другим методам терапии. В случае пациентов с ВИЧ инфекцией или иных случаев иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем СД4 <200 кл./мкл), при проявлении симптомов заболеваний внелегочной локализации необходимо проведение исследований для исключения диагноза «туберкулез» или «микобактериоз».

3.2.3. Приоритетным является подтверждение/исключения наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** в диагностическом материале с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. В связи с этим основными методами исследования являются исследования методом посева (на плотных и/или на жидких средах, в зависимости от исследуемого диагностического материала) и МГМ.

**3.2.4. Первый этап диагностики для пациентов с подозрением на туберкулез внелегочной локализации**

На первом этапе диагностический материал от пациента с подозрением на ТБ внелегочной локализации должен быть исследован для подтверждения/исключения наличия **микобактерий туберкулезного комплекса (разделы 2.1. и 3.1.3.)**. Для этого в противотуберкулезном учреждении могут быть проведены исследования диагностического материала МГМ, методом микроскопии и посева на жидкие среды и плотные (среда Левенштейна-Йенсена и Финна II).

### 3.2.5. Кратность обследования пациентов с целью диагностики туберкулеза внелегочной локализации.

Кратность обследования зависит от вида диагностического материала:

- клинический материал, полученный без применения инвазивных методов: моча, секрет предстательной железы, эякулят, отделяемое свищей и послеоперационных ран, мазки из половых путей, соскобы эндометрия и прочее – до выявления одного положительного результата, но не более чем три образца;

- клинический материал, получаемый с использованием малоинвазивных технологий: синовиальная жидкость, ликвор, пункционный и биопсийный материал абсцессов, лимфоузлов, аспираты и соскобы, перитонеальная жидкость, кровь (только в случае септических состояний у пациентов с ВИЧ инфекцией или других случаев иммунодефицитов) – двукратно/однократно (при каждой инвазивной манипуляции, параллельно с цитологическими и гистологическими исследованиями);

- операционный материал: гной, грануляции, секвестры, костные фрагменты и патологически измененная ткань – однократно или при каждом операционном вмешательстве.

В случае получения отрицательных результатов первых исследований, они могут повторяться по клиническим показаниям, при прогрессировании процесса.

**3.2.6. Второй этап диагностики и расширенные исследования** – как в случае туберкулеза органов дыхания (см. 3.1.). Дополнительно к посеву на жидкие среды необходим посев на две плотные яичные среды – Левенштейна-Йенсена и Финна II.

**3.2.7 Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ– до начала лечения. Нетуберкулезные микобактерии.**

Случаи МС+МГМ– могут быть связаны с принадлежностью возбудителя к нетуберкулезным микобактериям (НТМБ). Если при исследовании двух диагностических образцов от одного пациента получен такой результат, необходимо исследовать этот образец на содержание нетуберкулезных микобактерий молекулярно-генетическими методами и/или произвести его посев на плотную среду с последующим определением вида выделенной культуры молекулярно-генетическими методами.

Для установления диагноза «микобактериоз» необходимо выделение одного и того же вида НТМБ не менее двух раз от одного пациента, при отсутствии выделения МБТК и с учетом того, что исследование назначается при наличии симптомов заболевания.

Исключения: Для этиологического подтверждения диагноза «микобактериоз» достаточно однократного выделения НТМБ:

- из пробы, полученной в стерильных условиях, из закрытого очага (абсцесс, биопсия, операционный материал),
- из обычно стерильной ткани или жидкости (костный мозг, кровь, спинномозговая жидкость),
- если появление выраженных симптомов туберкулезоподобного заболевания совпадает по времени с моментом взятия пробы, из которой были выделены НТМБ.

Необходимо провести видовую идентификацию выделенной культуры микобактерий молекулярно-генетическими методами. *На переходный период допустимо применение биохимических методов идентификации.*

### 3.3. Контроль эффективности химиотерапии.

**3.3.1.** Этиологические исследования для контроля эффективности химиотерапии должны применяться только для принятия клинических и организационных решений по ведению больного. Обследование больных на этапе лечения проводится в соответствии с действующей инструкцией по химиотерапии.

**3.3.2.** Для контроля эффективности химиотерапии проводится комплекс контрольных исследований (ККИ), включающий, в том числе, микроскопическое исследование для выявления КУБ (два образца) и посев на жидкие среды (из одного образца), в сроки, указанные в действующей инструкции по химиотерапии. При выявлении МБТ на этапах химиотерапии (см. действующую Инструкцию по химиотерапии) должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности выявленного возбудителя МГМ или методом посева на жидкие среды только к тем препаратам, к которым при предыдущем исследовании была сохранена чувствительность МБТ.

**3.3.3.** При выявлении устойчивости МБТ к препаратам, к которым в предыдущих тестах была выявлена чувствительность, проводится исследование новой порции диагностического материала МГМ и методом посева на жидкие среды с последующим подтверждением принадлежности выделенного возбудителя к МБТК и исследования лекарственной чувствительности. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам не проводится.

**3.3.4.** Если при проведении исследований на этапах лечения выявляется изменение спектра лекарственной чувствительности возбудителя по сравнению с результатами первого обследования



больного, должно быть проведено эпидемиологическое расследование, в том числе, по возможности, сравнение генотипов штаммов, выделенных до начала лечения и приобретенных в процессе лечения.

#### **3.4. Обследование при диспансерном наблюдении.**

При диспансерном наблюдении излечившихся больных этиологические обследования проводятся при появлении у них клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих предположить рецидив заболевания. При диагностике рецидивов заболевания должны применяться алгоритмы обследования для пациентов с подозрением на туберкулез (см. 3.1. – 3.2.)

#### **3.5. Исключение/подтверждение *M.bovis* или *M.bovis BCG* как этиологической причины заболевания.**

При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, включая костные поражения, во всех случаях подтверждения наличия МБТК МГМ и/или выделения культуры МБТК, или в случае выявления устойчивости выделенной культуры к пиразинамиду у других больных ТБ, необходимо исключить наличие *M.bovis* или *M.bovis BCG* в диагностическом материале. Для этого необходимо провести идентификацию возбудителя в диагностическом материале (выделенной культуры) МГМ (на переходный период – биохимическими методами).

### **4. Регистрация и предоставление результатов исследований**

**4.1.** Формы направлений, журналов регистрации исследований должны соответствовать утвержденным уполномоченным органом здравоохранения. Направления для исследования должны содержать всю предусмотренную формой информацию.

**4.2.** Сведения о цели исследований, пациентах (новый случай, рецидив и др.) должны ежемесячно сверяться с организационно-методическими отделами (кабинетами).

**4.3.** Для стандартизации ведения регистрационно-отчетной документации, мониторинга нагрузки лаборатории и формирования отчетов рекомендуется применение компьютерных лабораторных информационных систем. Применяемая лабораторная информационная система должна формировать отчет в режиме и форме, согласованной с организационно-методическим отделом (кабинетом) или отделением мониторинга регионального учреждения противотуберкулезной службы.

**4.4.** Результаты лабораторных исследований должны быть переданы лечащему врачу, заказавшему исследование, не позднее чем через 24 часа после указанных в разделе 3.1. сроков – лично, нарочным, по факсу или иным способом. Способ доставки результатов исследования должен обеспечивать их конфиденциальность.

**4.5.** Не реже 1 раза в месяц лаборатория должна представлять противотуберкулезной службе (организационно-методический отдел/кабинет или отделение мониторинга) для контроля за учетом, ведением больных ТБ и проведением противоэпидемических мероприятий, списки выявленных случаев МБТ+ и МЛУ/ШЛУ ТБ.

### **5. Определение лекарственной чувствительности возбудителя с целью эпидемиологического надзора и исследований распространенности лекарственно устойчивого туберкулеза**

Для целей надзора за распространенностью (исследований распространенности) лекарственно устойчивого возбудителя туберкулеза могут использоваться результаты только тех лабораторий, исследования лекарственной чувствительности в которых сертифицированы, или, на переходный период, качество исследований которых документально подтверждено функционирующей системой внутрилабораторного контроля качества и удовлетворительными результатами внешней оценки качества путем панельного тестирования, или путем повторного исследования лекарственной чувствительности культур не менее чем в трех предыдущих циклах ФСВОК или других систем внешней оценки качества.

### **6. Организация сети лабораторий противотуберкулезной службы и их взаимодействие.**

**6.1. Внедрение новых высокотехнологичных методов лабораторных исследований требует пересмотра структуры сети микробиологических лабораторий и схем их взаимодействия.** Организация сети лабораторий противотуберкулезной службы должна учитывать географические, демографические и эпидемиологические особенности каждого отдельного региона.

**6.2.** Планирование спектра исследований, проводимых в лабораториях разного уровня, организации и оснащения лабораторий, должно учитывать требования к возможной нагрузке на лабораторию с учетом обслуживаемого населения, соответствия имеющихся в наличии помещений требованиям, указанным в инструкциях производителей конкретных приборов, и действующим санитарным требованиям, в том числе к наличию бесперебойного энергообеспечения и вентиляции, размерам и количеству помещений, поддержанию постоянной температуры в них и к квалификации персонала, подтвержденной, в том числе, результатами внешней оценки качества.

**6.3.** Разработка структуры сети микробиологических лабораторий и схем их взаимодействия должна быть проведена каждым регионом при участии курирующих институтов.

**6.4.** Если в месте первичного обращения/выявления пациента как подозреваемого на туберкулез или в месте диагностики и лечения больного туберкулезом невозможно организовать его обследование в соответствии вышеприведенными требованиями и алгоритмами, сбор диагностического материала должен проводиться в медучреждении, выявившем пациента с подозрением на ТБ (проводящем лечение больного туберкулезом), с последующей доставкой материала с нарочным или курьерской почтой в лабораторию, которая может провести такие исследования (вспомогательную/субподрядную лабораторию)

**6.5.** Во вспомогательную/субподрядную лабораторию может быть направлен как первичный, так и вторичный (обработанный диагностический материал или его аликвота, выделенная ДНК, выделенная культура) диагностический материал.

Пациент также может быть направлен в специализированное медицинское учреждение противотуберкулезной службы для дообследования.

#### **7. Качество лабораторных исследований**

**7.1.** С целью обеспечения качества исследований для этиологической диагностики туберкулеза в лабораториях должны использоваться промышленно изготовленные наборы реагентов и среды, а также оборудование, разрешенные для применения в РФ как изделия медицинского назначения. Для микроскопии и посевов на плотные среды могут применяться как промышленно изготовленные наборы реагентов/среды/компоненты сред, так и реагенты и среды, приготовленные в лаборатории по прописям из инструкций, утвержденных уполномоченным органом здравоохранения.

**7.2.** Профильная комиссия при внештатном главном специалисте – фтизиатре Минздравсоцразвития РФ регулярно оценивает эффективность применяемых для лабораторной диагностики туберкулеза методов и тест-систем на основании анализа, представляемого рабочей группой, и доводит результаты этого анализа до руководителей органов, уполномоченных регулировать оборот изделий медицинского назначения для диагностики *in vitro*.

**7.3.** Для координации деятельности по внедрению инновационных методов и подходов в лабораторной диагностике туберкулеза и для оказания консультативной помощи рабочей группе при Профильной комиссии при внештатном главном специалисте – фтизиатре Минздравсоцразвития РФ создается постоянно действующая экспертная группа специалистов по лабораторной диагностике туберкулеза, в задачи которой входит разработка рекомендаций для Профильной комиссии по вопросам перечня применяемых технологий и оснащения сети лабораторий противотуберкулезной службы.

**7.4.** Начиная с 2012 года, лаборатории должны проводить работу по поэтапному внедрению/завершению создания собственных систем управления качеством в соответствии с приказом МЗ РФ от 07.02.2000 №45 и рекомендациями ГОСТ Р ИСО 15189-2006, ГОСТ Р 53022.1-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, ГОСТ Р 53022.4-2008, ГОСТ Р 53079.1-2008, ГОСТ Р 53079.2-2008, ГОСТ Р 53079.3-2008, ГОСТ Р 53079.4-2008 при организационно-методической поддержке научно-методических центров и Федеральных референс-лабораторий. Качество лабораторных исследований должно подтверждаться сертификацией исследований, предусматривающей, наряду с другими обязательными требованиями, наличие у лаборатории собственной системы управления качеством и ее регулярное участие в соответствующих разделах ФСВОК.

**7.5.** *Сертифицированные исследования (на переходный период – качество которых подтверждено участием лаборатории в ФСВОК по соответствующим разделам), вне зависимости от ведомственной принадлежности или географического расположения лаборатории или медицинского учреждения, в состав которого входит лаборатория, не должны дублироваться в других лабораториях (например, в лабораториях при стационарах) и их результаты должны учитываться при принятии клинических решений, регистрации больного и мониторинге во всех противотуберкулезных учреждениях.*

#### **8. Финансирование лабораторных исследований**

**8.1.** Финансирование лабораторных исследований во вспомогательных (субподрядных) лабораториях должно проводиться на основании тендеров/конкурсов/аукционов на выполнение работ.

**8.2.** При принятии решения о выборе поставщика услуги (выполнения лабораторных исследований для диагностики и характеристики этиологического агента) преимущества должны предоставляться лабораториям/медучреждениям, имеющим санитарно-эпидемиологическое заключение Роспотребнадзора о возможности проведения работ с патогенными биологическими агентами 3 группы патогенности. Лаборатории, выигравшие конкурс, должны подтверждать качество проводимых ими исследований их сертификацией (на переходный период – участием в ФСВОК по соответствующим разделам).

#### **9. Реализация концепции**

**9.1.** Реализация концепции потребует существенного переоснащения лабораторной службы и пересмотра действующих нормативных документов по проведению противотуберкулезных мероприятий и оценке их эффективности.

**9.2.** Разработка структуры сети молекулярно-биологических и микробиологических лабораторий

и схем их взаимодействия должна быть проведена каждым регионом при участии курирующих институтов и представлена на утверждение экспертному совету при главном специалисте не позднее ноября 2012 года.

**9.3.** Система добровольной сертификации исследований в лабораториях, проводящих исследования для этиологической диагностики ТБ,

должна быть разработана и начать функционировать к марту 2014 года, поэтапно вводя систему управления качеством в клинические лаборатории. На переходный период подтверждением качества лабораторных исследований будет участие лаборатории в ФСВОК по соответствующим разделам исследований с удовлетворительным результатом.

## Приложение 2

### Сравнительные характеристики методов молекулярно-биологической и микробиологической диагностики туберкулеза

| Название метода  | Цель исследования   | Характеристика метода (по данным производителей)   | Время оборота теста                  |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Метод посева на жидкие питательные среды BACTEC MGIT 960                 | Подтверждение/исключение наличия МБТ в диагностическом материале (за исключением мочи)  | Предел обнаружения $10^1 - 10^2$ КОЕ/мл  | 4-42 дня                             |
|  | Определение спектра лекарственной чувствительности МБТ  | Чувствительность для выявления устойчивости к препаратам первого ряда – 93-100%  | до 14 дней (до 20 для пипразинамида) |
| Иммунохроматографический тест  | Подтверждение принадлежности выделенной культуры к микобактериям туберкулезного комплекса   | Специфичность – 100%   | 15 мин                               |
| ПЦР в режиме реального времени   | Для выявления <i>M.tuberculosis complex</i> в клиническом материале   | Предел обнаружения:<br>- не менее $10^2$ КОЕ/мл,<br>- не менее 20 копий ДНК в пробе ДНК,<br>Диапазон количественного определения:<br>от $10^3$ до $10^7$ копий ДНК<br>Специфичность: 100%      | 24 – 48 часов                        |
| ПЦР в режиме реального времени   | Дифференциация микобактерий <i>M.tuberculosis</i> , <i>M.bovis</i> и <i>M.bovis BCG</i> в клиническом материале и культурах микроорганизмов | Предел обнаружения для:<br><i>M.tuberculosis</i> (штамм H37 Ra) $5 \times 10^3$ копий ДНК<br><i>M.bovis BCG</i> (штамм <i>M.bovis BCG-1</i> ) $1 \times 10^3$ копий ДНК<br>Специфичность: 100% | 24 – 48 часов                        |
| ПЦР в режиме реального времени с определением устойчивости к рифампицину | Выявление МБТК в мокроте  | Предел обнаружения комплекса МБТ: $10^2$ КОЕ/ мл<br>Диагностическая чувствительность – 77 %<br>Диагностическая специфичность – 100%  | 2-4 часа                             |
|  | Выявление мутаций, определяющих устойчивость к рифампицину  | Диагностическая чувствительность – 97%<br>Диагностическая специфичность – 99%  |                                      |
| ПЦР в режиме реального времени   | Выявление мутаций определяющих устойчивость к рифампицину и изониазиду  | Предел обнаружения:<br>$5 \times 10^2$ клеток в пробе<br>Специфичность: 99-100%  | 24 – 49 часов                        |
| ПЦР с дальнейшей гибридизацией на биологических микрочипах               | Выявление мутаций определяющих устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в мокроте   | Предел обнаружения: 500 геном-эквивалентов микобактерий (100-300 КОЕ в 1 мл мокроты)   | 24 – 96 часов                        |

| Название метода                                       | Цель исследования   | Характеристика метода<br>(по данным производителей)   | Время оборота<br>теста |
|---|---|---|------------------------|
|   | Определение устойчивости к рифампицину и/или изониазиду (для культур)   | Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):<br>- для рифампицина 98,7%<br>- для изониазида 92%<br><br>Специфичность(по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом)<br>- для рифампицина 100%<br>- для изониазида 100%   | 24-48 часов            |
|   | Определение устойчивости к рифампицину и/или изониазиду в диагностическом материале (для М+ образцов, после деконтаминации)   | Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):<br>- для рифампицина 96,8%<br>- для изониазида 90,2%<br><br>Специфичность(по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом)<br>- для рифампицина 95%<br>- для изониазида 100%  |                        |
| ПЦР с дальнейшей гибридизацией на стриповых мембранах | Определение устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и/или аминогликозидам/циклическим пептидам и/или этамбутолу (для культур)   | Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):<br>- для офлоксацина 90,6%<br>- для амикацина/капреомицина 84,8%<br>- для этамбутола 69,2%<br><br>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом)<br>- для офлоксацина 100%<br>- для амикацина/капреомицина 100%<br>- для этамбутола 100% |                        |
|   | Определение устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и/или аминогликозидам/циклическим пептидам и/или этамбутолу в диагностическом материале (для М+ образцов, после деконтаминации) | Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):<br>для офлоксацина 88,9%<br>- для амикацина/капреомицина 75%<br>- для этамбутола 38,5<br>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом)<br>для офлоксацина 100 %<br>- для амикацина/капреомицина 100 %<br>- для этамбутола 100%          |                        |

| Название метода                                       | Цель исследования   | Характеристика метода<br>(по данным производителей)   | Время оборота<br>теста |
|---|---|---|------------------------|
| ПЦР с дальнейшей гибридизацией на стриповых мембранах | Дифференциация внутри <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (для культур)   | Чувствительность (по сравнению с биохимическими тестами и молекулярно-генетическими методами) – 100%<br>Специфичность (по сравнению с биохимическими тестами и молекулярно-генетическими методами) – 100% |                        |
|   | Идентификация – определение вида нетуберкулезных микобактерий (из культур)  | Чувствительность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 96%<br>Специфичность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 94%   |                        |
|   | Идентификация – определение вида наиболее распространенных видов нетуберкулезных микобактерий (из культур)  | Чувствительность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 97%<br>Специфичность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 94%   |                        |
|   | Идентификация – определение вида <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> (для М+ образцов, после деконтаминации), определение РНК | Чувствительность (по сравнению с результатами посева) – 97,5%<br>Специфичность (по сравнению с результатами посева) – 99%   |                        |
|   | Идентификация – определение вида <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> (для М- образцов, после деконтаминации), определение РНК | Чувствительность (по сравнению с результатами посева) – 83,3%<br>Специфичность (по сравнению с результатами посева) – н.д.  |                        |



## ТЫ МОЖЕШЬ!

### 1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

### 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

### 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.



БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ  
в отказе от курения

8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

**РЕКОМЕНДАЦИИ****по обеспечению обследования пациентов с подозрением на туберкулез и больных туберкулезом микробиологическими и молекулярно-биологическими методами**

**1. Организация лабораторного обследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и контроля химиотерапии.** Все пациенты с клинико-рентгенологической картиной, позволяющей подозревать туберкулез, должны быть обследованы молекулярно-биологическими и/или микробиологическими методами, вне зависимости от географического расположения их места жительства или социального положения, или ведомственной принадлежности медицинского учреждения, в которое они обратились, или были идентифицированы как пациенты с подозрением на туберкулез. Противотуберкулезные учреждения должны обеспечить обследование больных туберкулезом на этапе диагностики (до начала лечения) и для контроля химиотерапии, пациенты должны быть обследованы в соответствии с требованиями Концепции и Программы развития системы молекулярно-биологических и микробиологических исследований для диагностики туберкулеза молекулярно-биологическими и микробиологическими методами. Медицинское учреждение, ответственное за обследование пациента/больного, может обеспечить его несколькими способами:

а) проведя весь комплекс молекулярно-биологических и микробиологических исследований (первый и второй этапы и расширенные исследования) в своих микробиологической и молекулярно-биологической лабораториях;

б) проведя часть исследований в своей лаборатории и передав диагностический материал для проведения исследований, которые не могут быть проведены в этом учреждении, во вспомогательную/субподрядную лабораторию (например, другого противотуберкулезного диспансера);

в) проведя весь комплекс исследований во вспомогательной/субподрядной лаборатории, переслав в эту лабораторию диагностический материал;

г) направив больного в противотуберкулезное учреждение, имеющее возможность провести весь комплекс исследований.

**2. Требования к лабораториям, проводящим исследования.** При принятии решения об организации молекулярно-биологических и микробиологических исследований в лаборатории учреждения противотуберкулезной службы необходимо учитывать те высокие требования, которые предъявляют современные молекулярно-биологические и микробиологические

технологии к инфраструктуре лабораторий, также как к подготовке персонала и системе управления качеством исследований. Помимо выполнения требований к организации безопасных исследований ПБА 3 группы патогенности, которое должно быть подтверждено санитарно-эпидемиологическим заключением органов Роспотребнадзора или другого разрешающего документа на проведения таких работ, выданного уполномоченным органом, необходимо:

- обеспечение бесперебойного энергопитания, защиты оборудования от скачков напряжения и/или силы тока;

- достаточное количество персонала, обученного работе с используемым в лаборатории оборудованием и обеспечивающего функционирование системы обеспечения качества.

Для организации ПЦР – лаборатории также необходимо соответствие помещений лаборатории, как по количеству, так и по их устройству действующим методическим указаниям по организации работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы 1 – 4 групп патогенности, применимых к методам, используемым в лаборатории.

Современные МГМ предъявляют разные требования к помещениям лаборатории и квалификации персонала. При использовании «закрытых» автоматизированных систем ПЦР в реальном времени, наиболее инфекционно опасным этапом исследования является добавление лизирующего раствора к мокроте и внесение лизированного материала в катридж, все последующие этапы проводятся в автоматическом закрытом режиме. Однако возможности таких автоматизированных систем в настоящее время ограничены, для проведения полного комплекса обследования потребуются применение дополнительного оборудования и/или привлечения вспомогательных/субподрядных лабораторий.

**3. Подтверждение качества исследований.** Лаборатории, проводящие исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез», должны быть готовы к сертификации соответствующих исследований или (на переходный период) ежегодно участвовать во внешнем контроле качества по разделам микробиологических исследований для диагностики туберкулеза с удовлетворительными результатами.

**4. Мощности приборов, применяемых для молекулярно-генетических и микробиологических исследований.**

Учитывая высокую стоимость оборудования, инфраструктуры и подготовки персонала лаборатории, проводящей такие исследования, необходимо обеспечить полную загрузку мощностей приобретаемых приборов:

- для Бактек 960 – не менее 7500 пробирок в год на один прибор (например, 5000 посевов для выявления и 2500 пробирок для исследования лекарственной чувствительности)

- для ДНК-стрип-технологии (Line- probe assay, Hain тест) – не менее 3500 исследований для выявления лекарственной устойчивости к препаратам 1го и 2го ряда в год (при наличии автомата для выделения ДНК возможно выполнение 12000-24000 исследований для выявления устойчивости к ПТП 1го и 2го ряда в год), на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (4 блока) – не менее 2000 исследований в год на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (8 блоков) – не менее 4000 исследований в год на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (16 блоков) – не менее 8000 исследований в год на один прибор

- для других реал-тайм ПЦР систем – не менее 5500 исследований в год на один прибор;

- для других реал-тайм ПЦР систем, дополненных системой автоматического выделения ДНК: аппарат на 48 образцов – не менее 12000, аппарат на 96 образцов – не менее 24000 исследований в год на один прибор

- для Биочип – технологии – не менее 3000 исследований в год.

**5. Исследования, рекомендуемые для проведения в лабораториях различных уровней.** С учетом требований к организации молекулярно-биологических исследований и исследований с использованием жидких сред и автоматических микробиологических анализаторов рекомендуется организация следующих исследований в учреждениях противотуберкулезной службы (см. таблицу).

**В лабораториях общей лечебной сети, для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез»** у пациентов с подозрением на это заболевание, а также для оценки степени эпидемической опасности больного (интенсивности бактериовыделения и МЛУ МБТ) – микроскопические методы выявления КУБ и, при наличии ПЦР-лаборатории, или при использовании «закрытых» систем – МГМ.

**В лабораториях районных, межрайонных и городских противотуберкулезных диспансеров** (обслуживающих районы с населением не менее 100 000 человек), или в региональных противотуберкулезных диспансерах в регионах с населением менее 500 000 и заболеваемостью менее 100 на 100 тыс. населения:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии и/или молекулярно-генетическими методами,

- **выявление/исключение МЛУ ТБ-** определение устойчивости к изониазиду и рифапицину, или хотя бы к рифампицину молекулярно-генетическими методами (если применяемые методы предусматривают одновременное определение микобактерий туберкулезного комплекса и мутаций, определяющих устойчивость только к рифампицину).

**В лабораториях** в региональных противотуберкулезных диспансерах в регионах с населением менее 500 000 и заболеваемостью более 100 на 100 тыс. населения:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии и/или молекулярно-генетическими методами и методами посева на жидкие и плотные среды,

- **выявление/исключение МЛУ ТБ-** определение устойчивости к изониазиду и рифапицину, или хотя бы к рифампицину молекулярно-биологическими методами (если применяемые методы предусматривают одновременное определение микобактерий туберкулезного комплекса и мутаций, определяющих устойчивость только к рифампицину)<sup>1</sup>.

- **исследования лекарственной чувствительности** к препаратам первого и резервного ряда на жидких средах.

**В лабораториях межрайонных и/или региональных противотуберкулезных диспансеров,** обслуживающих регионы или районы с населением более 500 000 человек:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическими методами, методом посева (преимущественно на жидкие среды, с использованием промышленно изготовленных готовых сред) и подтверждение принадлежности выделенных культур к комплексу микобактерий туберкулеза молекулярно-генетическими<sup>1</sup> и/или иммунологическими методами. Для лабораторий с числом исследований более 4000 в год рекомендуется использование автоматических систем для выделения ДНК;

- **исключение/подтверждение диагноза МЛУ или ШЛУ туберкулеза** молекулярно-генетическими методами, определение спектра устойчивости к препаратам 1го и 2го ряда,

- **выявление лекарственной устойчивости** молекулярно-генетическими методами – к **препаратам первого и второго ряда** (для лабораторий с числом исследований более 2500 в год рекомендуется использование тест-систем с возможностью автоматизации процесса),

и/или

- **определение спектра лекарственной чувствительности** на жидких средах с применением автоматических анализаторов – **к препаратам 1го ряда, пиразинамиду и резервного ряда.**

**В лабораториях межрегиональных противотуберкулезных учреждений** (НИИ фтизиопульмонологии/туберкулеза, научно-производственных центров по борьбе с туберкулезом или иных лабораториях, оборудованных и имеющих квалифицированные кадры для проведения перечисленных ниже исследований), дополнительно к исследованиям, проводимым в лабораториях регионального уровня:

- **определение видовой принадлежности микобактерий туберкулезного комплекса** (с применением молекулярно-генетических методов),

- **определение видовой принадлежности нетуберкулезных микобактерий** (с применением молекулярно-генетических методов),

- **определение лекарственной устойчивости МБТК молекулярно-генетическими методами – к препаратам первого и второго ряда**

- **определение спектра чувствительности микобактерий туберкулезного комплекса к препаратам второго ряда** на жидких средах с применением автоматических анализаторов,

- **определение спектра чувствительности нетуберкулезных микобактерий** с применением автоматических микробиологических анализаторов или молекулярно-генетических технологий,

- **проведение генотипирования** изолятов микобактерий туберкулеза.

**3. Пересылка материала для проведения исследований во вспомогательных (субподрядных) лабораториях.** При невозможности проведения полного комплекса исследований (первого и второго этапов и расширенных исследований) медицинское учреждение должно обеспечить пересылку диагностического материала, его аликвоты, выделенной ДНК или культуры во вспомогательную/субпод-рядную лабораторию в кратчайшие сроки. Время пересылки материала не должно увеличивать сроки получения результата исследований более чем на 3 дня.

Ответственность за выбор вспомогательной (субподрядной) лаборатории, в том числе и по принципу их компетенции, лежит, в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р ИСО 15189-2006, на руководителях медучреждения/лаборатории, организующих обследование пациента/больного.

**4. Организация обследования пациентов в регионах/районах с малым населением или низкой плотностью населения.**

В регионах/районах с малым населением или с низкой плотностью населения (менее 10 человек на кв. км) может быть организован сбор диагностического материала и его доставка во вспомогательные/субподрядные лаборатории.

В крайнем случае, при высоком уровне заболеваемости туберкулезом в регионе/районе с населением, меньшим указанного в п. 5, и при географических особенностях, препятствующих быстрой доставке диагностического материала во вспомогательные/субподрядные лаборатории, может быть принято решение об организации проведения молекулярно-генетических исследований для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и выявления/исключения МЛУ туберкулеза хотя бы по выявлению устойчивости к рифампицину как индикатору МЛУ, с применением «закрытых» автоматизированных систем ПЦР в реальном времени, с последующим направлением выявленного больного в противотуберкулезное учреждение для расширенных лабораторных исследований и лечения. В этом случае лаборатория, проводящая молекулярно-генетические исследования, должна соответствовать всем требованиям нормативных документов, предъявляемым к лабораториям, проводящим такие исследования, и требованиям к качеству исследований, определенным в Концепции.

При невозможности пересылки диагностических материалов или направления пациентов с подозрением на туберкулез в специализированное медицинское учреждение, **в регионах с низкой плотностью населения, для работы в изолированных труднодоступных поселениях** могут быть организованы рейды мобильных отрядов, оснащенных, в том числе, аппаратурой и наборами реагентов для экспресс-диагностики туберкулеза, с возможностью выявления этиологического агента в диагностическом материале на месте, с диагностической чувствительностью не менее 75% и временем оборота анализа – не более 6 часов, или проводящих сбор/взятие диагностического материала с его последующей транспортировкой в стационарные лаборатории, проводящие такие исследования.

**5. Организация обследования пациентов в регионах/районах с высокой плотностью населения и развитой транспортной сетью**

В регионах с высокой плотностью населения и развитой транспортной сетью должна рассматриваться возможность создания одной крупной лаборатории, имеющей возможность проводить исследования на жидких средах и МГМ с применением систем автоматического выделения ДНК, обслуживающих несколько регионов.

**6. Определение вида НТМБ и исследования их лекарственной чувствительности** может проводиться только в межрегиональных лабораториях



Микробиологические и молекулярно-биологические методы, рекомендуемые для применения в лабораториях разных уровней

| Тип учреждения, к которому относится лаборатория             | Цель обследования   | Метод, применяемый сегодня  | Цель обследования (в соответствии с новой концепцией)  | Рекомендуемый метод   |
|--|---|---|--|---|
| ОЛС  | Выявление больных туберкулезом  | Микроскопия по Цилю-Нильсену  | 1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание (только по клинико-рентгенологическим показателям)  | 1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия – при количестве ежедневных исследований более 20 в день<br>2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале (по возможности)  |
| Районные, межрайонные ПТД                                    | 1. Выявление и дифференциальная диагностика<br>2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда (в некоторых лабораториях)<br>3. Контроль химиотерапии (в некоторых лабораториях)<br>4. Исследования в процессе диспансерного наблюдения | 1. Микроскопия (преимущественно по Цилю-Нильсену)<br>2. Посев на плотные среды<br>3. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах (в некоторых лабораториях)   | 1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание (только по клинико-рентгенологическим показателям)<br>2. Определение инфекционной опасности больного<br>2. Выявление МЛУ<br>3. Контроль химиотерапии  | 1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия<br>2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале<br>3. МГМ выявление устойчивости хотя бы к рифампицину (если это позволяет применяемая система МГМ)  |
| Региональные/ межрегиональные ПТД, МЛУ центры                | 1. Выявление и дифференциальная диагностика<br>2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда<br>3. Контроль химиотерапии<br>4. Исследования в процессе диспансерного наблюдения   | 1. Микроскопия (преимущественно люминесцентная)<br>2. Посев на плотные среды<br>3. Идентификация выделенных культур преимущественно фенотипическими методами<br>4. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах  | В дополнение к перечисленному для районных/межрайонных ПТД:<br>2. Выявление МЛУ/ШЛУТБ<br>3. Определение спектра ЛЧ МБТ<br>4. Уточнение диагноза для КУБ-МГМ- или КУБ+МГИ- пациентов<br>5. Контроль нозокоммальной инфекции<br>7. Участие в исследованиях распространённости лекарственной устойчивости | 1. Микроскопия (люминесцентная)<br>2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале<br>3. Посев на жидкие среды<br>4. МГМ/биохимическая идентификация выделенных культур (МБТ туберкулезного комплекса/ НТМБ, <i>M.tuberculosis/M.bovis/M.bovis-BCG</i> )<br>5. МГМ исследования лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда<br>6. На жидких средах: исследования лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда |
| Межрегиональные центры, НИИ фтизиатрии/монологии/туберкулеза | 1. Дифференциальная диагностика<br>2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда<br>3. Контроль химиотерапии  | 1. Микроскопия (люминесцентная)<br>2. Посев на плотные среды<br>3. Идентификация выделенных культур преимущественно фенотипическими методами<br>4. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах<br>5. Посевы на жидкие среды (выделение возбудителя и исследования лекарственной чувствительности)<br>5. Молекулярно-генетические методы для выявления возбудителя, видовой идентификации, определения лекарственной чувствительности. | То же, что и для региональных/ межрегиональных ПТД, МЛУ центров + исследования НТМБ, молекулярно-генетические эпидемиологические исследования  | Дополнительно к методам, применяемым в региональных/ межрегиональных ПТД, МЛУ центрах<br>1. Определение вида и спектра лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий,<br>2. Проведение генотипирования изолятов МБТ   |