

**Российское общество фтизиатров**

**Федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению  
туберкулеза органов дыхания**

Издание первое

**2013**

A15. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

A16. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ИЛИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

**Коллектив авторов**

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

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

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.

Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.н.

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

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

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

Перфильев Андрей Владимирович, д.м.н.

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

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

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

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

Павлова Мария Васильевна, д.м.н.

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

Валиев Рамиль Шамилович, профессор, д.м.н.

Казенный Борис Яковлевич, к.м.н.

**Оглавление**

1. Методология.....	5
2. Определения.....	7
3. Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания.....	7
3.1 Методы лабораторной диагностики.....	10
3.2 Методы лучевой диагностики.....	11
4. Лечение туберкулеза органов дыхания.....	12
4.1. Общие принципы химиотерапии туберкулеза.....	12
4.2. Режимы химиотерапии.....	12
4.3 Противотуберкулезные и антибактериальные препараты.....	18
4.4. Химиотерапия в до- и послеоперационном периодах.....	18
4.5 Лечение туберкулеза в особых ситуациях.....	19
4.6 Коллапсотерапия.....	22
4.7 Патогенетическая терапия.....	23

## 1. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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

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

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

#### **Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

#### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций :**

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

#### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):**

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

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Основные рекомендации:**

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

**2. Определения**

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

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

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

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

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

Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.

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

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

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

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.

Пациенты с высоким риском МЛУ ТБ - впервые выявленные из контактов с пациентами, страдающими МЛУ ТБ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, пациенты из социально дезадаптированных групп высокого риска.

**3. Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания**

Процесс диагностики включает несколько этапов.

1. Отбор лиц с различными заболеваниями легких среди больных, обратившихся за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП):

- Лица с рентгенологическими изменениями, подозрительными на туберкулез, при прохождении ежегодной флюорографии (ФГ) .
- Лица с жалобами, подозрительными на туберкулез (кашель более 3 недель, кровохарканье, субфебрильная температура более 2 недель).

2. Дообследование в ПМСП:

- 2.1 3-х кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ).
- 2.2 Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
- 2.3 Общеклинический анализ крови.

3. Обследование в учреждениях противотуберкулезной службы (ПТС).

**Обязательный диагностический минимум (ОДМ):**

- 3.1 Рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая.
- 3.2 Линейная томография.
- 3.3 Микроскопия (из 3х проб) и посев мокроты на твердые или жидкие питательные среды (из 2х проб) для выявления микобактерий, ПЦР-диагностика (из 2х проб), идентификация культуры, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Если диагноз не ясен проводятся **дополнительные методы исследования (ДМИ):**

3.4. Неинвазивные

3.4.1. Повторное исследование мокроты на наличие микобактерии туберкулеза (микроскопия из трех проб, посев мокроты на твердые или жидкие питательные среды для выявления микобактерий и ПЦР-диагностика - из двух проб, определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам традиционными и молекулярно-генетическими методами )

3.4.2. Спиральная компьютерная томография в алгоритме высокого разрешения с шагом томографа не более 2-мм легких и средостения.

3.5 Инвазивные (по показаниям) с цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием диагностического материала (микроскопия, посев, ПЦР, ТЛЧ классическим и МГМ методом минимум из двух образцов).

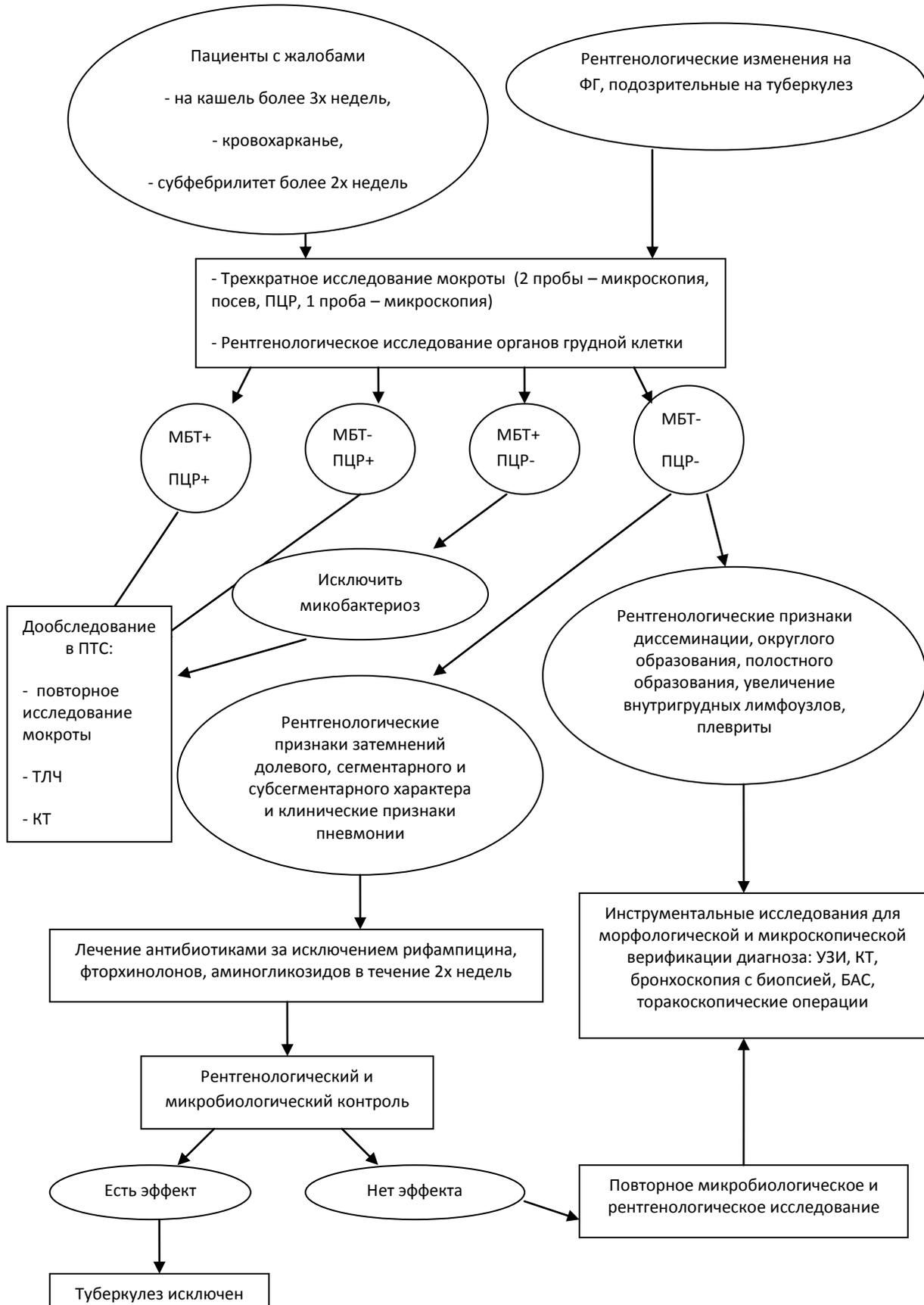
3.5.1 Фибробронхоскопия с комплексом биопсий: браш-биопсией, транстрахеальной и трансбронхиальной пункцией, прямой биопсией слизистой оболочки бронхов, патологических образований в них, исследование бронхоальвеолярных смывов (БАС).

3.5.2 Трансторакальная аспирационная биопсия легкого.

3.5.3 Пункционная биопсия плевры.

3.5.4 Диагностические операции: медиастиноскопия с биопсией лимфоузлов, открытая биопсия легкого и лимфоузлов, открытая биопсия плевры.

### Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания



### 3.1 Методы лабораторной диагностики

Являются методами этиологической диагностики. Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя (микроскопия, посев и ПЦР как минимум из двух образцов мокроты, собранной до начала химиотерапии). Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

#### 1.1 Классические микробиологические методы

##### 1.1.1 Метод окраски по Циль-Нильсену (обязательно)

1.1.2 Люминесцентная микроскопия (в лабораториях при количестве исследований 30 и более в день).

1.1.3. Культивирование и идентификация *M. tuberculosis* с использованием как минимум двух разных по составу питательных сред (плотных - обязательно, жидких - настоятельно рекомендуется) (

С	Посев мокроты на жидкие среды настоятельно рекомендуется
---	--

1.2 Молекулярно-генетические методы (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени)

#### 2. Дифференциация МБТ от НТМБ.

2.1. По особенностям роста культуры (скорость роста, пигментообразование) и биохимическим тестам (обязательно)

2.2. При культивировании на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию (микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нильсену и посев на кровяной агар) и затем молекулярными методами подтверждается принадлежность к микобактериям туберкулезного комплекса

2.3. Молекулярные (иммунохроматографический тест ,генетические методы ПЦР IS6110, стриповая технология; протеомный масс-спектрометрический анализ)

3. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя. В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды молекулярно-генетическими методами, исследование лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводятся после выявления МЛУ возбудителя или полирезистентности. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам может не проводиться.

Фенотипические методы - культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов

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

##### 3.1.1 На плотных средах методом абсолютных концентраций по числу выросших колоний

3.1.2 На плотных средах методом абсолютных концентраций с применением нитратредуктазного теста

3.1.3. На жидких средах - ВАСТЕС MGIT 960 методом пропорций

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

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

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

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

3.2.3. Определение лекарственной чувствительности НТМБ.

Во время лечения туберкулеза больным проводится:

при химиотерапии по I, 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;

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 режиму повторные ТЛЧ проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.

## 3.2 Методы лучевой диагностики

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

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

Алгоритм лучевого обследования пациентов во время лечения:

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

## **4. Лечение туберкулеза органов дыхания**

### **4.1. Общие принципы химиотерапии туберкулеза**

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 пациента (бактерицидный эффект).

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

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

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

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

4. Препараты, применяемые в лечении туберкулеза, подразделяются на противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями) - изониазид, рифампицин, рифабутин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин; противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) - канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота. и препараты с противотуберкулезной активностью 3-го ряда - линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.

5. Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии.

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

В процессе химиотерапии пациентов, страдающих туберкулезом, назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий.

### **4.2. Режимы химиотерапии**

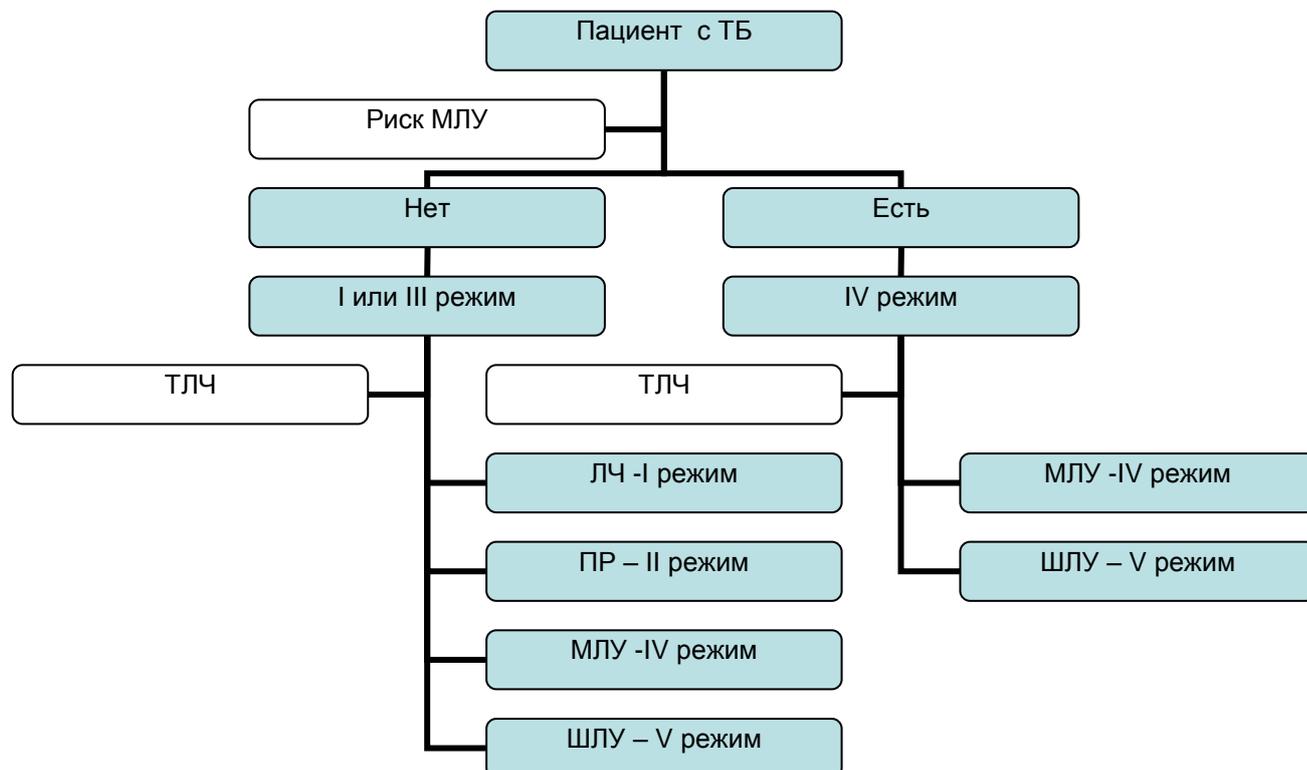
В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Выбор режима осуществляется на данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного

возбудителя. Из анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), результаты ТЛЧ в предыдущих случаях лечения, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группам высокого риска МЛУ ТБ.

#### Группы высокого риска МЛУ ТБ:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии.

Выбор режима химиотерапии осуществляется по следующей схеме:



### Режимы химиотерапии

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3 H R Z E[S]	4*H R / 4*H R E 5**H R E
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R Z E	4*H R E 5**H R E
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ Km/Am] [E] [Mfx]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ E] [Mfx]
V	8Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E ] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E ] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

#### Примечания.

\* При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных

\*\* При туберкулезе органов дыхания для случаев после прерванного лечения, рецидива или категории прочие случаи повторного лечения (за исключением после неудачи)

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp - имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин, Mp - меропенем

1. **Первый (I) режим химиотерапии** - режим химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ назначают пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды)

- при известной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину (по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии);
- впервые выявленным пациентам с бактериовыделением по методу микроскопии или посева до получения данных ТЛЧ возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ ТБ;
- пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

С	Пациенты с лекарственной чувствительностью возбудителя должны получать 6-месячный режим химиотерапии : интенсивная фаза – не менее 2 месяцев изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол; фаза продолжения лечения – 4 месяца как минимум изониазид и рифампицин
С	Применение этамбутола в фазе продолжения лечения не рекомендуется
С	Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулезных препаратов в течение всего курса лечения. Назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения не рекомендуется.

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. В интенсивной фазе к режиму может быть присоединен стрептомицин. Стрептомицин не рекомендуется использовать при высоком уровне (50% и более) первичной лекарственной устойчивости к этому препарату в субъекте РФ. При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе он исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее, чем на 3 месяца (90 суточных доз).

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

При отрицательных результатах микроскопических исследований мокроты после приема 60 суточных доз химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии.

Фаза интенсивной терапии может быть продлена свыше 60 доз:

- до приема 90 суточных доз, в том числе до получения результатов ТЛЧ – при отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики
- до приема 120 суточных 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.

В фазе продолжения терапии назначают 2 или 3 препарата 1-го, основного ряда с обязательным включением изониазида и рифампицина.

При подтвержденной данными ТЛЧ чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину впервые выявленным пациентам в фазе продолжения назначают 2 препарата 1-го ряда – изониазид и рифампцин.

При распространенных формах туберкулеза любой локализации у впервые выявленных пациентов, страдающих туберкулезом, а также у пациентов, ранее получавших лечение, вне зависимости от распространенности процесса в фазе продолжения терапии назначают 3 препарата 1-го, основного ряда – изониазид, рифампцин и этамбутол. При противопоказаниях к назначению этамбутола он заменяется на пиразинамид.

Фаза продолжения лечения при туберкулезе органов дыхания должна проводиться не менее 4 месяцев (120 доз). Для группы пациентов после прерванного лечения, рецидива или категории

прочие случаи повторного лечения (за исключением после неудачи) длительность интенсивной фазы составляет 3 месяца (90 доз), фазы продолжения – 5 месяцев (150 доз).

При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения после приема 90 суточных доз препаратов при контролируемом лечении необходимо повторить ТЛЧ молекулярно-генетическим методом и\или культуральным методом на жидких средах и по его результатам принять решение о режиме терапии.

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

- при ЛУ к изониазиду и сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину – 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 выявлении ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов\или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно – вопрос о назначении V режима химиотерапии решается консилиумом экспертов.

2. **Второй (II) режим химиотерапии** назначают пациентам, страдающим туберкулезом, при известной монорезистентности МБТ к изониазиду или резистентности к изониазиду в сочетании с другими препаратами, но не к сочетанию изониазида и рифампицина по данным ТЛЧ на начало настоящего курса химиотерапии.

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

При устойчивости к изониазиду по данным МГМ назначают стандартный режим из 5-ти препаратов: рифампицин, пипразинамид, этамбутол, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). После получения результатов ТЛЧ культуральным методом режим корректируется. При непереносимости препаратов, включенных в режим химиотерапии, они могут быть заменены на другие препараты 2-го, резервного ряда по решению ВК медицинской организации, которой вменено осуществление функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте РФ.

При устойчивости к изониазиду (изониазиду и стрептомицину) и чувствительности МБТ к остальным препаратам 1-го и 2-го ряда назначают следующий режим: рифампицин, пипразинамид, этамбутол, фторхинолон и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин).

При устойчивости к изониазиду и этамбутолу (или изониазиду, этамбутолу и стрептомицину) и чувствительности МБТ к остальным препаратам 1-го и 2-го ряда назначают следующий режим: рифампицин, пипразинамид, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин), протионамид.

Длительность лечения при моно- и полирезистентности составляет не менее 9 месяцев, при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции – не менее 12 месяцев. Аминогликозид или полипептид

назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения, при ограниченных процессах - на 2 месяца. При ограниченных формах туберкулеза возможно назначение 4-х препаратов в соответствии с данными ТЛЧ.

При устойчивости к изониазиду и одному или более препаратам 2-го ряда (фторхинолону, аминогликозиду/капреомицину, протионамиду), препараты, к которым имеется резистентность микобактерий, пациенту не назначаются, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из 4-х, а в фазе продолжения как минимум из 3-х препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена.

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

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

В режим могут быть включены дополнительные противотуберкулезные препараты 2-го ряда по решению консилиума экспертов. Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 месяцев по решению ВК.

Второй режим не назначается в случаях расхождения данных различных методов определения лекарственной чувствительности/устойчивости возбудителя по рифампицину.

**3. Третий (III) режим химиотерапии** (режим химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ) назначают пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и высокого риска МЛУ:

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

В фазе интенсивной терапии назначают 4 препарата 1-го ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев (60 доз). При отрицательных результатах микроскопических исследований мокроты после приема 60 суточных доз химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии по решению ВК.

В фазе продолжения терапии назначают 3 препарата 1-го ряда с обязательным включением изониазида, рифампицина, этамбутола в течение 4 месяцев (120 доз), .

Для группы пациентов после прерванного лечения, рецидива или категории прочие случаи повторного лечения (за исключением после неудачи) длительность интенсивной фазы составляет 3 месяца, фазы продолжения – 5 месяцев.

Четвертый и пятый режимы химиотерапии для больных МЛУ и ШЛУ ТБ подробно описан в «Федеральных клинических рекомендациях по туберкулезу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя». Лечение пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ – инфекции описано в «Федеральных клинических рекомендациях по туберкулезу и ВИЧ-инфекции».

### 4.3 Противотуберкулезные и антибактериальные препараты

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, 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, могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный приём всей суточной дозы.

#### Суточные дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для взрослых, применяемых в лечении туберкулеза

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)		
	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	450- мг	450-600 мг	600 мг
Пиразинамид	1000-1500 мг	1500-2000 мг	2000-2500 мг
Этамбутол	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Стрептомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	750 мг	750-1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Офлоксацин	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Протионамид, этионамид	500-мг	750 мг	750-1000 мг
Капреомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

### 4.4. Химиотерапия в до- и послеоперационном периодах

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога, до начала химиотерапии и в период химиотерапии

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- При активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкуломы не менее 1 месяца).

- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.
- В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ.
- Длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 3 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, 6 месяцев - при наличии моно- или полирезистентности МБТ, не менее 12 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ. При неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 месяцев.
- Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ.

#### 4.5 Лечение туберкулеза в особых ситуациях

**Сахарный диабет.** Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3.00. в связи с усилением гипогликемического антидиабетических препаратов особенно в ночное время. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того, необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). При назначении 1 и 3 режима химиотерапии и наличии противопоказаний к назначению этамбутола, он отменяется, а длительность лечения увеличивается на 3 и более месяцев. При распространенном процессе по решению ВК в режим химиотерапии может быть включен инъекционный препарат при сохранении чувствительности к изониазиду и рифампицину.

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

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

1. Беременные с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением участкового акушера – гинеколога. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового фтизиатра.
2. Тактика ведения беременности обсуждается акушером – гинекологом совместно с фтизиатром. При возникновении акушерских осложнений во время беременности лечение больных туберкулезом не отличается от стандартов, принятых в акушерстве. При необходимости беременную следует направлять для лечения в отделение патологии

беременности при специализированных родильных домах или в наблюдательное отделение родильного дома общего профиля.

3. Госпитализация женщин с остаточными изменениями, из очага туберкулезной инфекции, из группы риска в палату патологии беременности осуществляется за 2 недели до родов.
4. Госпитализация беременных с активным туберкулезом легких осуществляется в различные сроки беременности в связи с необходимостью проведения противотуберкулезного лечения (от 2-х месяцев и более, до излечения от туберкулеза).

**Ведение родов у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.**

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

**Ведение послеродового периода у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.**

1. При наличии активного туберкулезного процесса, особенно с бактериовыделением, после первичной обработки (через 10-15 минут после рождения) необходима изоляция новорожденного сроком на 6-8 недель в случае проведения БЦЖ – вакцинации.
2. Все новорожденные от матерей, больных туберкулезом, должны быть вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М, в зависимости от состояния новорожденного. Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3-7 сутки жизни. Сроки вакцинации детей, родившихся от матерей, больных туберкулезом органов дыхания, устанавливаются врачом – неонатологом совместно с фтизиатром.
3. Дети, не вакцинированные в период новорожденности, получают вакцину БЦЖ-М. Детям в возрасте 2 месяцев и старше предварительно проводят пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L и вакцинируют только туберкулин – отрицательных.
4. Родильница, больная активным туберкулезом должна быть переведена для дальнейшего лечения в туберкулезный стационар. Тактика в отношении перевода ребенка, при необходимости, в отделение патологии новорожденных детской больницы решается врачом неонатологом родильного дома.
5. В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо произвести рентгенологическое исследование органов дыхания, на основании которого будет определяться тактика в отношении дальнейшего лечения, а также возможности грудного вскармливания.

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

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

### Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

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

**Печеночная недостаточность.** Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, 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.

**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.

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

**Психические нарушения.** Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром

**Пожилой возраст (60-75 лет).** Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг.

#### 4.6 Коллапсотерапия

##### **Показания к искусственному пневмотораксу (ИП):**

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

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

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

##### **Противопоказания к ИП:**

###### 1. Клинические формы:

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

###### 2. При кавернах:

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

###### 3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;
- активной воспалении бронхов любой природы;
- стеноз бронха 2-3 ст;
- эмфизема легких;
- пневмокониоз;
- дыхательная недостаточность II-III степени;
- бронхообструктивный синдром;
- состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;
- поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС:стенокардия III-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II-III степени);
- возраст старше 60 лет.

##### **Показания для ИП:**

- деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы
- деструктивные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможностью проведения ИП
- кровохарканье

**Противопоказания к ПП :**

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

**Показания к применению комбинированной коллапсотерапии (ИПП+ИПТ):**

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

**Клапанная бронхоблокация**

Технология клапанной бронхоблокации (КББ) применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе и противопоказаниях к хирургическому лечению. КББ противопоказана при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

**4.7 Патогенетическая терапия**

Патогенетическая терапия больных туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения больных туберкулезом и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на состояние различных систем организма больного туберкулезом. Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. В зависимости от того, на каком этапе лечения больного туберкулезом назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на процессы прогрессирования с целью коррекции нарушений, которые были вызваны прогрессированием специфического процесса или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса (репаративная регенерация).

Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применением диагностических методов для оценки имеющихся соответствующих нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармако-экономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться клинические, лучевые, функциональные, иммунологические, лабораторные (в т.ч. биохимические), инструментальные, морфологические методы, опрос и тестирование.

### **Коррекция синдрома системного воспалительного ответа, подавление выраженных воспалительных реакций:**

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные исследования, в.т.ч. биохимические: показатели эндогенной интоксикации (концентрация МСМ, уровень альбумина), плазменная концентрация NO, РОФ (СРБ,  $\alpha$ 1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген, ферритин), сывороточное Fe, ОЖСС.

Методы коррекции: противовоспалительные (глюкокортикостероидные и нестероидные) средства, антикининовые препараты, дезинтоксикационная терапия (в т.ч. экстракорпоральные методы).

### **Нормализация сурфактантной системы легких:**

Методы оценки: бронхоскопическое исследование с проведением бронхоальвеолярного лаважа, морфологическое изучение бронхоальвеолярного смыва, исследование ФВД (спирография, пневмотахография, определение газов крови), исследование мукоцилиарного клиренса.

Методы коррекции: ингаляционное (с помощью небулайзера) введение препаратов сурфактанта по схеме (25 мг сурфактанта –БЛ на один прием в течение 8 недель, суммарная доза сурфактанта- БЛ - 700 мг на курс, первые две недели – 5 ингаляций в неделю, следующие 6 недель – по 3 раза в неделю).

### **Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний:**

Методы оценки: клинические, лабораторные, включая иммунологические методы исследования с оценкой параметров гуморального и клеточного иммунитета, определение индивидуальной чувствительности к иммунным препаратам.

Методы коррекции: иммунные препараты, в т.ч. микробного, растительного, грибкового, животного происхождения, синтетические, полусинтетические; по основным фармакодинамическим эффектам – преимущественно воздействующие на неспецифические факторы защиты, на В- и Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, на цитотоксические клетки, в т.ч. препараты интерферона, индукторы интерферона, тимические гормоны, иммунорегуляторные пептиды.

### **Коррекция адаптационных реакций:**

Методы оценки: шкала реакций на события, кардиоинтервалография, анкета для изучения вегетативных нарушений, оценка адаптационных реакций по лейкограммам и определение типа реактивности организма, оценка продукции эндогенного кортизола.

Методы коррекции: адаптогены растительного, животного происхождения, ноотропы, иммуномодуляторы, БАД, физиотерапия, двигательный режим, лимфотропная терапия.

**Нормализация обменных процессов**, в т.ч. процессов фиброзообразования, обмена коллагена, антиоксидантной системы защиты организма:

Методы оценки: биохимические исследования (показатели обмена коллагеновых белков в плазме крови, белково- и пептидно связанный оксипролин, гексуриновые кислоты, матриксные металлопротеазы, гликозаминогликаны), определение уровня глюкокортикоидных, минералкортикоидных гормонов, малонового диальдегида, показателя перекисного гемолиза эритроцитов, соматотропного гормона, серотонина.

Методы коррекции: препараты гиалуронидазы, антиоксиданты (тиосульфат натрия,  $\alpha$ -токоферол по схеме), озонотерапия.

**Усиление вялотекущих воспалительных реакций:**

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные, в т.ч. биохимические исследования.

Методы коррекции: иммуностимуляторы, физиотерапевтические методы.