

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский
центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» сентября 2015 года
Протокол № 9

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Туберкулез органов дыхания у детей.

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ - 10:

A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически

A16 Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически

A19 Милиарный туберкулез

4. Сокращения, используемые в протоколе:

| | | |
|------|---|--|
| АЛаТ | – | аланинаминотрансфераза |
| АД | – | артериальное давление |
| АСаТ | – | аспартатаминотрансфераза |
| АЧТВ | – | активированное частичное тромбопластиновое время |
| БАС | – | бронхоальвеолярный смыв |
| БК | – | бацилла Коха |
| БСМ | – | бактериоскопия мокроты на КУБ |
| ВИЧ | – | вирус иммунодефицита человека |
| ДТ | – | диссеминированный туберкулез легких |
| ИТЛ | – | инфильтративный туберкулез легких |
| КТ | – | кавернозный туберкулез легких |
| КТ | – | компьютерная томография |
| КУБ | – | кислотоустойчивые бактерии |
| МБТ | – | микобактерии туберкулеза |
| НКЛ | – | непосредственно контролируемое лечение |
| ОАК | – | общий анализ крови |
| ОТЛ | – | очаговый туберкулез легких |

| | |
|-------|---|
| ПТИ | – протромбиновый индекс |
| ПТК | – первичный туберкулезный комплекс |
| ПТП | – противотуберкулезные препараты |
| СВА | – сельская врачебная амбулатория |
| СОЭ | – скорость оседания эритроцитов; |
| ТБ | – туберкулез |
| ТВГЛУ | – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов |
| ТЛЧ | – тест на лекарственную чувствительность |
| ФКТ | – фиброзно-кавернозный туберкулез легких |
| ФА | – фибринолитическая активность |
| ФВД | – функция внешнего дыхания |
| ЦВКК | – центральная врачебно-консультативная комиссия |
| УД | – уровень доказательности |
| ЭКГ | – электрокардиография |
| ЧДД | – частота дыхательных движений |
| Rh | – фактор – резус фактор |
| GPP | – рекомендованная лучшая практика (Good practice point) |

5. Дата разработки – 2015 год.

6. Категория пациентов – дети.

7. Пользователи протокола: педиатры, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи, фельдшера, фтизиатры, торакальные хирурги.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций [19].

Шкала уровня доказательности:

| | |
|---|---|
| A | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов. |

8. Определение:

Туберкулез органов дыхания – это инфекционное заболевание, вызванное штаммами МБТ с сохраненной чувствительностью к ПТП первого ряда, характеризующееся развитием клеточной аллергии, специфических гранулем в различных органах и тканях, полиморфной клинической картиной [1].

9. Клиническая классификация:

клинические формы:

- первичный туберкулезный комплекс
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
- диссеминированный туберкулез легких
- очаговый туберкулез легких
- инфильтративный туберкулез легких
- казеозная пневмония
- туберкулома легких
- кавернозный туберкулез
- туберкулезный плеврит (в т.ч эмпиема плевры)
- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки)
- милиарный туберкулез

локализация:

- по долям легкого
- по сегментам

фаза процесса:

- инфильтрация
- распад
- обсеменение (характеризуют тенденции к прогрессированию процесса)
- рассасывания
- уплотнение, рубцевание, обызвествление (отражают затихание активного туберкулеза)

наличие бактериовыделения:

- с бактериовыделением (МБТ+)
- без бактериовыделения (МБТ-)

наличие осложнений:

- кровохарканье и легочное кровотечение
- спонтанный пневмоторакс
- ателектаз (нарушение бронхиальной проходимости), гиповентиляция гипервентиляция
- туберкулез бронхов, бронхолегочные поражения
- легочно-сердечная и дыхательная недостаточность

остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания:

- фиброзные
- фиброзно-очаговые
- буллезно-дистрофические
- кальцинаты в легких и лимфатических узлах
- плевропневмосклероз, цирроз
- состояние после хирургического вмешательства

типы случаев регистрации:

- новый случай
- рецидив
- неудача лечения
- нарушение режима
- переведен
- другие («рецидив МБТ–», «неудача МБТ–»)
- переведен в категорию IV

категория лечения:

- I категория
- II категория [3,4,5]

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

Показания для экстренной госпитализации:

- ТБ органов дыхания с бактериовыделением;
- легочное кровохарканье, кровотечение;
- спонтанный пневмоторакс;
- экссудативный плеврит;
- эмпиема плевры;
- гипертермия;
- легочно-сердечная недостаточность 2-3 степени.

Показания для плановой госпитализации

- наличие активного туберкулезного процесса, подтвержденного и не подтвержденного бактериоскопическим методом, относящиеся к I и II категории лечения;
- дифференциально-диагностические случаи, требующие инвазивных вмешательств: открытая биопсия, торакоскопия, лапароскопия, ригидная бронхоскопия, спинномозговая пункция, пункция перикарда и другие;
- ТБ органов дыхания, подлежащий хирургическому лечению

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни (УД – GPP);
- физикальное обследование (УД – GPP);;
- общий анализ крови;

- общий анализ мочи;
- подсчет лейкоформулы в крови;
- бактериоскопия мокроты на БК (УД – GPP);
- бактериологическое исследование биологического материала на микобактерии туберкулеза (выделение чистой культуры) (УД – GPP);
- определение чувствительности к противомикробным препаратам выделенных культур;
- выделение ДНК МБТ из биологического материала молекулярно генетическим методом (УД – GPP);
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции) (УД – GPP);
- продольная томография органов грудной клетки (УД – GPP);
- туберкулиновая проба Манту с 2ТЕ (УД – GPP).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- постановка реакции микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- биохимический анализ крови (билирубин, АЛат, тимоловая проба, глюкоза крови, общий белок, мочеви́на, креатинин, АСаТ) (УД – GPP);
- определение маркеров вирусного гепатита ИФА методом;
- гистологическое исследование операционно-биопсийного материала;
- анализ крови на ВИЧ методом ИФА (УД – GPP);
- ФВД;
- ЭКГ;
- УЗИ почек;
- УЗИ плевры и плевральной полости (УД – GPP);
- КТ органов грудной клетки и средостения (с контрастированием);
- тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации или по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- антропометрия (определение роста и веса);
- физикальное обследование (УД – GPP);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- подсчет лейкоформулы в крови;

- исследование мокроты общеклиническое;
- исследование транссудатов и экссудатов общеклиническое;
- микроскопия транссудатов, экссудатов на КУБ;
- бактериоскопия мокроты на БК (УД – GPP);
- бактериологическое исследование (посев) биологического материала на микобактерию туберкулеза (УД – GPP);
- выделение ДНК МБТ из биологического материала молекулярно-генетическим методом (УД – GPP);
- бактериологическое исследование мокроты (выделение чистой культуры GPP);
- определение чувствительности к противомикробным препаратам выделенных культур (УД – GPP);
- бактериологическое исследование биологического материала на грибы рода *Candida* ручным методом (с выделением чистой культуры);
- гистологическое исследование биопсийного материала (УД – GPP);
- цитологическое исследование материала (УД – GPP);
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (2 проекции) (УД – GPP);
- продольная томография органов грудной клетки;
- УЗИ плевры и плевральной полости (УД – GPP);
- торакоскопия;
- фибробронхоскопия.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации или по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- биохимический анализ крови (билирубин, АЛат, тимоловая проба, глюкоза крови общий белок и его фракции, мочевины, креатинин, АСаТ и электролитов) (УД – GPP);
- постановка реакции микропреципитации с кардиолпиновым антигеном в сыворотке крови;
- коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, ФА, времени свертывания крови);
- определение времени свертывания крови;
- определение времени кровотечения;
- определение электролитов в сыворотке крови (Са⁺⁺, К⁺, Na⁺, Mg⁺⁺);
- определение HbeAg вируса гепатита В в сыворотке крови ИФА-методом;
- анализ крови на ВИЧ ИФА-методом (УД – GPP);
- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- бактериологическое исследование крови на стерильность (выделение чистой культуры), при высокой температуре 3-хкратно;
- ЭКГ;
- УЗИ комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки);

- УЗИ щитовидной железы;
- ФВД;
- ФГДС;
- КТ органов грудной клетки (с контрастированием) и средостения.
- туберкулиновая проба Манту с 2ТЕ (УД – GPP);
- тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза (УД – GPP);
- физикальное обследование (УД – GPP).

12. Диагностические критерии постановки диагноза

12.1 Жалобы и анамнез:

жалобы:

- кашель более 2-х недель (сухой/влажный) (УД – GPP);
- мокрота-слизистая, слизисто-гнойная/гнойная с примесью крови (без крови), с запахом (без запаха);
- кровохарканье;
- одышка при физической нагрузке или в покое;
- боль в грудной клетке (локализация, характер, длительность);
- повышение температуры тела (вечером или в ночное время) (УД – GPP);
- потливость;
- потеря веса (УД – GPP);
- снижение аппетита;
- адинамия, апатия;
- эмоциональная лабильность;
- общая слабость (особенно выраженная в утренние часы);
- быстрая утомляемость.

анамнез:

- контакт с больным туберкулезом (УД – GPP);
- инфицирование МБТ, проведенное химиофилактическое лечение;
- дополнительные факторы риска заболевания туберкулезом (поликлинические группы «риска») (УД – GPP).

12.2 Физикальное обследование

осмотр:

- дефицит массы тела (УД – GPP);
- бледность (цианоз, периорбитальный цианоз, акроцианоз);
- параспецифические реакции (фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема, отиты, блефарит, псевдоревматизм Понсе) (УД – GPP);

- деформация грудной клетки в виде уплощения/выбухания;
- участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
- отставание грудной клетки на стороне поражения;
- учащение дыхания;
- выраженная венозная сеть на грудной клетке.

пальпация:

- микрополиадения (увеличение периферических лимфатических узлов в 4 и более группах до II-III размера) (УД – GPP);
- нарушение эластичности кожи (сухость/потливость);
- снижение тургора тканей;
- ослабление или отсутствие голосового дрожания;
- периферические отеки, пастозность.

перкуссия:

- притупление или тупость перкуторного звука в зоне поражения, тимпанит (при плевритах определяются зоны притупления в виде треугольника (Раухфуса, Гарланда, линии Дамуазо));
- возможен ясный легочный звук при ограниченных процессах;

аускультация:

- ослабленное дыхание на стороне поражения;
- влажные разнокалиберные хрипы, реже сухие;
- шум трения плевры;
- амфорическое дыхание;
- возможно отсутствие аускультативных данных (при ограниченных процессах возможно отсутствие патологических аускультативных данных).

12.3 Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** – норма/анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ мм/час, лимфопения, моноцитоз, умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- **общий анализ мочи** – норма/невыраженные изменения (небольшая протеинурия, единичные лейкоциты и эритроциты в поле зрения);
- **биохимический анализ крови** – норма/изменения в виде повышения тимоловой пробы, гипопропротеинемия;
- **бактериоскопия мокроты на БК** – в мокроте обнаруживаются КУБ (–, +, ++,+++);
- **бактериологическое исследование мокроты на МБТ** – рост культуры МБТ и определение лекарственной чувствительности к ПТП первого и второго ряда;
- **бактериологическое исследование биологического материала на Candida** – наличие грибов и определение чувствительности к антимикотическим препаратам;
- **исследование патологического материала** (мокрота, промывные воды желудка и др.) на неспецифическую микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам – для определения патогенной микрофлоры и чувствительности к антибиотикам;

- **исследование плевральной жидкости** - макроскопически серозная жидкость (МБ геморрагический, гнойный), прозрачная, различного оттенка желтого цвета, относительная плотность -1,015 и выше, реакция Ривальта – положительная, экссудат – лимфоцитарный (90% и более), белок – 30г/л и более;
- **диагностические пробы:** туберкулиновая проба с 2ТЕ, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – положительная (нормергическая, положительная) реакция, крайне редко – отрицательная анергия;
- **гистологическое исследование биопсионного материала** – обнаружение эпителиоидных гранулем с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, лимфоидной инфильтрацией и казеозным некрозом;

12.4 Инструментальные исследования:

Обзорная рентгенография органов грудной клетки (одна/две проекции) + **томография органов грудной клетки** – в легочной ткани изменения специфического характера (инфильтрация, очаги, наличие жидкости в плевральной полости, ателектаз, спонтанный пневмоторакс), в корнях легких - увеличенные внутригрудные лимфатические узлы (см таблица - 1);

КТ органов грудной клетки - в легочной ткани изменения специфического характера (инфильтрация, очаги, распад легочной ткани, жидкость в плевральной полости, спонтанный пневмоторакс), в корнях легких - увеличенные внутригрудные лимфатические узлы.

ФБС – определяются воспалительные изменения, нарушение проходимости бронхов, бронходулярные свищи; взятие БАС для исследования на МБТ методом микроскопии, молекулярно-генетическими и бактериологическими методами; лечебные ФБС больным с воспалительными изменениями в бронхах.

УЗИ плевры и плевральной полости – наличие и объем (свободная, осумкованная) жидкости в плевральной полости, фибриновые нити;

Торакоскопия – на поверхности висцеральной и париетальной плевры определяются просовидные белесоватые высыпания на фоне отека и гиперемии, возможны спайки;

ФВД - снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу различной степени (зависит от распространенности и давности процесса, наличия осложнений);

Таблица – 1. Характерные рентгенологические признаки туберкулеза органов дыхания

| Клинические формы | Рентгенологические признаки |
|--|---|
| первичный туберкулезный комплекс (осложненный) | <p>в легочной ткани определяются три компонента первичного комплекса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • участок затенения (напоминающий пневмонию) – первичный аффект, неомогенного характера, с размытыми контурами; • лимфангит; |

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • лимфаденит (симптом биполярности). |
| туберкулез внутригрудных лимфоузлов | <p>изменение формы легкого: контуры: выровненный или выпуклый, (норма – в виде запятой) наружные контуры – размытые; корень легкого: асимметрия, одностороннее расширение верхнего средостения, увеличение в ширину или в длину, перифокальная реакция; проекция стволового бронха (при правосторонней локализации) завуалирована или совсем не определяется; легочный рисунок: усиление в прикорневой зоне за счет увеличенных лимфатических узлов.</p> |
| очаговый | <p>затенение в диаметре не более 10 мм, выявляется группа очаговых теней малой интенсивности с нечеткими контурами. Размер теней преимущественно средние и крупные- от 4 до- 10 мм.</p> |
| инфильтративный туберкулез | <p>неоднородное затенение очаговой структуры без четких границ (часто с участками деструкции), очагов засева, реакция плевры.</p> |
| туберкулема легкого | <p>выявляется тень округлой, овальной формы, с резкими и слегка неровными контурами. Тень интенсивная, иногда в ней выделяются более светлые участки распада полулунной формы или более плотные включения – отложения извести. В легочной ткани вокруг туберкуломы или на расстоянии от нее могут быть видны тени туберкулезных очагов и посттуберкулезных рубцов. При активном процессе присутствует отводящая «дорожка» к корню легкого.</p> |
| кавернозный туберкулез | <p>наличие кольцевидной тени в легочном поле. При свежем кавернозном туберкулезе склеротические явления обычно незначительные, но в дальнейшем наступает сморщивание пораженных отделов, которые пронизаны грубыми тяжами и содержат многочисленные туберкулезные очаги: процесс переходит в фазу цирроза.</p> |
| фиброзно-кавернозный туберкулез | <p>обнаруживают одну или несколько кольцевидных теней, фиброзное уменьшение поражённых отделов лёгкого, полиморфные очаговые тени бронхогенного обсеменения. Очертания внутреннего контура стенки каверны резкие, наружный контур на фоне уплотнённой лёгочной ткани менее чёткий. Иногда в просвете каверны определяют секвестр или уровень жидкости. Характерны очаги засева.</p> |
| цирротический туберкулез | <p>пораженная часть легкого, чаще всего верхняя доля, резко уменьшена, склерозирована. Ее тень на снимках неоднородна из-за сочетания участков склероза, деформированных туберкулезных каверн, плотных очагов, отдельных вздутий легочной ткани. Органы средостения смещены в сторону поражения, межреберные промежутки сужены, имеются</p> |

| | |
|---------|--|
| | плевральные наслоения, соседние отделы легких вздуты. Симптом «плакучей ивы». |
| плеврит | интенсивное гомогенное затемнение с косой верхней границей, идущей книзу и кнутри, средостение смещается в здоровую сторону. При выпотах небольшого объема затемнение может занимать лишь реберно-диафрагмальный синус, при этом отмечается высокое расположение купола диафрагмы. |

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- невропатолог – при появлении неврологической симптоматики на фоне приема ПТП;
- гастроэнтеролог – при патологии желудочно-кишечного тракта на фоне приема ПТП;
- консультация офтальмолог – с целью определения нарушения зрения и коррекции на фоне приема ПТП;
- эндокринолог - при наличии эндокринной патологии;
- инфекционист – при выявлении инфекционных заболеваний и развития токсического гепатита;
- кардиолог – при патологии сердечно-сосудистой системы на фоне приема ПТП;
- стоматолог – для санации очагов хронической инфекции.
- психиатр – при изменении психического и поведенческого состояния на фоне приема ПТП;
- психолог/психотерапевт – с целью психологической поддержки ребенка и родителей/опекунов;
- дерматолог – при неспецифических изменениях кожных покровов на фоне приема ПТП;
- гинеколог – при нарушении менструального цикла;
- торакальный хирург – с целью определения показаний к диагностическим хирургическим манипуляциям и оперативному лечению;
- диетолог – с целью коррекции питания у детей раннего возраста.

12.6 Дифференциальная диагностика:

Таблица – 2. Дифференциальная диагностика первичного туберкулезного комплекса с неспецифическими заболеваниями легких

| Признаки | ПТК | Пневмония внебольничная (затяжное течение) | Пневмоцистная пневмония |
|----------|-----|--|-------------------------|
|----------|-----|--|-------------------------|

| | | | |
|--|--|--|--|
| анамнез | контакт с больным ТБ, пациенты из группы риска по ТБ (медицинские, социальные факторы). | у часто болеющих ОРЗ, очаги хроничес - кой инфекции (синусит, тонзиллит, аденоидит, фарингит, трахеобронхит). | недоношенные, ослабленные дети раннего возраста, дети из домов ребенка; Гематологические и онкологические больные; ВИЧ-инфицированные. |
| клиническая характеристика | подострое, реже острое начало. Температура тела чаще субфебрильная. Симптомы интоксикации умеренно выражены. | острое начало, тяжелое состояние, Т° тела фебрильная, в последствии субфебрильная. Отмечается соответствие между тяжестью состояния и распространенностью процесса в легких. | постепенное начало с одышки, сухого кашля и повышения температуры (фебрильная). Симптомы интоксикации нарастают в течении заболевания. |
| бронхолегочные проявления | кашель сухой нечастый, с мокротой, преимущественно слизистого характера | кашель интенсивный с мокротой, преимущественно гнойного характера. | выраженная одышка, быстрое развитие ДН. Непродуктивный слабый кашель. Боли в грудной клетке. |
| физикальные данные | скудные, единичные мелкопузырчатые хрипы. | яркие, множественные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. | в начале болезни крепитация в базальных отделах (или норма). |
| общий анализ крови | умеренный лейкоцитоз и СОЭ, нередко лимфопения, моноцитоз | выраженный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево и увеличенная СОЭ | гипохромная анемия, гиперлейкоцитоз эозинофилия, СОЭ ускорена \geq 50мм/час |
| исследование мокроты, ПВЖ, ПВБ на МБТ, и на неспецифическую микрофлору | МБТ+ чаще методом посева, но м/б и МБТ- | МБТ – Грамм + или Грамм – микрофлора. | в мокроте пневмоцисты (окраска по Романов-скому-Гимзе) |

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| проба Манту с 2ТЕ ППД-Л | «Вираз». Положительная, гиперергическая | поствакцинальная аллергия, отрицательная, положительная | отрицательная, |
| диаскинтест | положительный, гиперергическая, сомнительная | отрицательные | отрицательные |
| рентгенологическое | сегментарное или полисегментарное неомогенное затемнение, чаще в верхних отделах легких (сегменты 1,2, 3, нередко 4,5,8) | Сегментарное или полисегментарное, чаще нижнедолевые. Гомогенное затемнение, с размытыми и нечёткими контурами | Чаще в прикорневых отделах облоковидное понижение прозрачности и усиление интерстициального рисунка. В разгаре заболевания – более плотные участки – «ватное легкое» |
| увеличение корня, дорожка к корню | характерны | не характерны | не характерны |
| тест – терапия АБП пневмонии | динамики нет | положительная динамика | Динамики нет |
| цитологическое исследование биоптата | эпителиоидные клетки, клетки Пирогова – Лангханса, лимфоциты, казеоз, МБТ | нейтрофилы, макрофаги, единичные лимфоциты | Просвет альвеол заполнен эозинофильным пенистым экссудатом со скоплениями пневмоцист |
| лечение | ППП согласно стандартным режимам | антибактериальные препараты, согласно протоколу | Этиотропная терапия - Бисептол |

Таблица – 3. Дифференциальная диагностика при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов

| Патологическое состояние | Диагностические критерии |
|----------------------------|--|
| неспецифические аденопатии | <ul style="list-style-type: none"> • недавно перенесенные ОРВИ, корь, коклюш, острая пневмония; • в анамнезе частые ОРВИ, склонность к аллергическим реакциям; |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • рентгенологически выраженное увеличение ВГЛУ, динамическое наблюдение свидетельствует о быстрой инволюции процесса. |
| гиперплазия тимуса (тимомегалия), тимомы | <ul style="list-style-type: none"> • грудной и ранний детский возраст; • течение бессимптомное, при развитии опухоли – симптомы давления на соседние органы, симптомы гормональной активности; • локализация в верхнем и среднем отделах средостения; • рентгенофункциональные симптомы – толчкообразное смещение при глотании и кашеле, информативна пневмомедиастинография. |
| дермоидные кисты и тератомы | <ul style="list-style-type: none"> • локализация в переднем средостении; • клинически не проявляются (может быть компрессионный синдром); • рентгенологически находят включения костной ткани (зубы, фаланги и др.). |
| неврогенные образования, невриномы | <ul style="list-style-type: none"> • течение длительное, бессимптомное (возможен компрессионный синдром); • на рентгенограммах выявляется паравертебрально, в реберно-позвоночном углу, в форме полуовала, широким основанием прилежит к позвоночнику, не характерны рентгенофункциональные симптомы. |
| стадия саркоидоза | <ul style="list-style-type: none"> • интоксикация выражена меньше; • реакции на туберкулин отрицательные (в 85-90%); • значительное двустороннее объемное увеличение ВГЛУ (до аденомегалии); • поражение глаз (увеит, иридоциклит), костей (мелкие кистозные полости); • положительная проба Квейма-Никерсона (со специфическим антигеном); • гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипергаммаглобулинемия; • в ЖБАЛ преобладают лимфоциты над нейтрофилами (соотношение Т-лимф. к В-лимф. – 18 : 1); • гистология биоптата лимфоузла – эпителиоидно-клеточная гранулема без казеоза, окружена ретикулярными волокнами и гиалином; • показана сцинтиграфия с гелием. |
| Лимфогранулема тоз | <ul style="list-style-type: none"> • туберкулиновая анергия (даже после предшествующих положительных проб); • правильный волнообразный тип лихорадки, боли в груди, конечностях, зуд; • периферическая лимфаденопатия значительных размеров, деревянной плотности, не спаяны с окружающими тканями, |

| | |
|-------------|---|
| | <p>без гнойного расплавления;</p> <ul style="list-style-type: none"> • анемия, лейкоцитоз, прогрессирующая лимфопения, эозинофилия; • преимущественное увеличение паратрахеальных и трахеобронхиальных ВГЛУ по опухолевому типу, значительных размеров, симметричное, с четкими полициклическими очертаниями, «симптом трубы» (трубоподобная конфигурация средостения); • гистология биоптата – полиморфный клеточный состав (нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, ретикулоциты, эозинофилы) с наличием клеток Березовского-Штернберга. |
| лимфолейкоз | <ul style="list-style-type: none"> • туберкулиновая анергия; • в крови резкое увеличение лимфоцитов, наличие юных, патологических форм, бластных клеток; имеет значение результат стеральной пункции; • периферические лимфоузлы значительно увеличены, тестоватой консистенции, не спаяны с окружающими тканями; • рентгенологически увеличены все группы ВГЛУ по опухолевидному типу, симметричные конгломераты с четкими полициклическими контурами. |
| саркома | <ul style="list-style-type: none"> • туберкулиновая анергия; • быстрый рост опухоли на фоне прогрессирующего ухудшения состояния; • рентгенологически симметричное значительное увеличение всех групп ВГЛУ (аденомегалия), быстрый рост, легочные изменения, быстрое метастазирование в костную систему, плевриты с быстрым накоплением жидкости. |

Таблица – 4. Дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулеза легких

| Признаки | Инфильтративный туберкулез | Пневмония | Эозинофильный инфильтрат | Периферический рак |
|-----------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| начало заболевания | чаще подострое, малосимптомное | чаще острое | чаще острое, малозаметно | чаще незаметно |
| характерные данные анамнеза | контакт с ТБ больным или остаточные изменения от перенесённого ТБ | контакт по ОРВИ, простуда, пневмония | отягощенный аллергологический анамнез | нет |
| влажные хрипы в легких | возможно, особенно при деструкции | часто | редко | нет |

| | | | | |
|--------------------------|---|--|---|---------------------------------|
| изменения гемограммы | лейкоцитоз с нейтрофилезом | лейкоцитоз, повышение СОЭ | эозинофилия крови | анемия, повышение СОЭ в поздних |
| бактериоскопия мокроты | МБТ (+) | вирусно-бактериальная патогенная микрофлора | - | обычная сапрофитная флора |
| цитология мокроты | - | - | эозинофилы | иногда атипичные - |
| бронхоскопия | ТБ бронхов у 20 – 40% | катаральный эндобронхит | - | возможно опухолевое поражение |
| локализация тени | чаще верхнезадние отделы | | чаще средние и нижние отделы | |
| характер тени | зависит от типа инфильтрата | средней или малой интенсивности (сегмент или доля) | гомогенная малой интенсивности, может быть много теней | единичная интенсивная |
| легочной рисунок | усилен | усилен | усилен | не изменен |
| вовлечение корня легкого | редко | часто | редко | редко |
| динамика | возможно рассасывание за 6-8 месяцев при химиотерапии | быстрое рассасывание затенения в течение 2 недель при адекватной терапии | исчезновение за 6-12 дней. Возможно появление в других местах | удвоение тени за полгода |

Таблица – 5. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких

| Признаки | Милиарный туберкулез | Аллергический альвеолит | Карциноматоз | Саркоидоз |
|----------|---|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| анамнез | возможный контакт с больными бактериовыделителями, туберкулез в | контакт с органической пылью | контакт с ТБ больным не установлен | контакт с ТБ больным не установлен |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|---|
| | прошлом | | | |
| начало заболевания | острое | острое или подострое | подострое, может быть и острое | подострое, редко острое |
| интоксикация | резко выраженная, высокая температура тела интермиттирующего характера | умеренно выраженная, фебрильная или субфебрильная температура тела | умеренно выраженная, субфебрильная, реже высокая температура тела | умеренно выраженная, субфебрильная температура тела |
| бронхолегочные проявления | кашель со скудно отделяемой мокротой, одышка в покое | сухой кашель, резко выраженная одышка | сухой кашель, резко выраженная одышка в покое | сухой кашель, умеренно выраженная одышка при физической нагрузке |
| данные физического обследования | перкуторный звук с тимпаническим оттенком, дыхание бронхиальное, ослабленное, паравертебрально - мелкопузырчатые влажные хрипы | перкуторный звук с тимпаническим оттенком, жесткое бронхиальное дыхание, мелко- и среднепузырчатые хрипы, редко свистящее и шумное дыхание | укорочение перкуторного звука в средненижних отделах, жесткое дыхание, могут выслушиваться сухие и мелкопузырчатые хрипы | перкуторные изменения не определяются. Дыхание жесткое, могут выслушиваться сухие хрипы |
| гемограмма, СОЭ | умеренный лейкоцитоз, лимфопения, иногда моноцитоз, резкое увеличение СОЭ до 40-50 | умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нередко лимфоцитоз и эозинофилия. Умеренное | выраженный лейкоцитоз, лимфопения, резкое увеличение СОЭ | умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ может быть нормальной или не резкое |

| | | | | |
|--|---|-------------------|---------------|---------------|
| | мм/ч | увеличение СОЭ | | увеличение |
| микроскопия мазка мокроты на КУБ | редко выявляются кислотоупорны е бактерии (КУБ) | отрицательная | отрицательная | отрицательная |

Таблица – 6. Дифференциальная диагностика очагового туберкулеза легких

| Признаки | Пневмония | Доброкачественные опухоли | Очаговый туберкулез |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|--|
| начало заболевания | острое | бессимптомное | бессимптомное |
| характерные данные анамнеза | контакт по ОРВИ, простуда | нет | контакт с ТБ больным или «рентгенархив» |
| влажные хрипы в легких | часто | нет | редко |
| изменения гемограммы | имеются | нет | чаще отсутствуют |
| бактериология мокроты | вирусно- бактериальная патогенная микрофлора | условно- патогенная флора | МБТ(+) у 10-15% больных |
| бронхскопия | катаральный эндо- бронхит | норма | у 20-30% - ТБ бронхов |
| локализация теней | чаще средние и нижние отделы | нет строгой локализации | верхушка легкого |
| количество теней | множественные очаговые тени | одиночная тень | очаговые тени до 1см |
| контуры тени | нечеткие | четкие | четкие |
| легочной рисунок | усилен | не усилен | усилен |
| вовлечение корня легкого | иногда | нет | нет |

| | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| динамика от неспецифической терапии | быстрое рассасывание теней | отсутствует | отсутствует |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|

Таблица – 7. Дифференциальная диагностика туберкуломы легких

| Признаки | Туберкулома | Периферический рак | Доброкачественные опухоли | Аспергиллома |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| жалобы | только при прогрессировании | постепенно нарастают | нет | синдром интоксикации |
| характерные данные анамнеза | легочной туберкулез | нет | нет | длительный прием антибиотиков |
| «рентген - архив» | да | нет | да | нет |
| проба Манту 2 ТЕ | положительная, | отрицательная | любые результаты | |
| бактериология мокроты | КУБ (+) при обострении | отрицательно | отрицательно | аспергиллы |
| цитология мокроты | - | иногда атипические клетки | | |
| гистология пунктата | казеозный некроз, эпителиоидные клетки | клетки злокачественной опухоли | клетки доброкачественной опухоли | мицелий гриба |
| бронхоскопия | возможен ТБ бронхов | возможно опухолевое поражение бронхов | | катаральный эндобронхит |
| локализация тени | чаще верхнезадние отделы | чаще средние и нижние отделы | нет строгой локализации | чаще нижнее центральная |
| множественность теней | нередко | нет | нет | нет |
| наружные контуры тени | четкие вне обострения | нечеткость | четкие | нечеткие |
| наличие просвета дренирующего бронха | при деструкции | нет | | ВОЗМОЖНО |

| | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|--|-------------|----------------------------|
| увеличение тени | очень медленное, при распаде | удвоение тени за полгода | отсутствует | отсутствует |
| наличие деструкции | при обострении | возможно | нет | ложное впечатление распада |
| форма деструкции | чаще серповиднаяу медиальной стороны | нечеткость и подрывтостьв нутреннихконтуров, редко | нет | полулунное просветление |
| очаги диссеминации | при обострении | редко | нет | нет |
| кальцинаты в легком | часто | нет | редко | нет |
| симптом «погремушки» | нет | нетипичен | нет | типичен |
| уменьшение тени | возможно, но редко | нет | | возможно |

Таблица – 8. Дифференциальная диагностика цирротического туберкулеза легких

| Признаки | Цирротический туберкулез | Пневмония |
|---------------------------------|--|---|
| анамнез | возможен контакт с больным бактериовыделителем, ТБ в прошлом | контакт не установлен |
| начало заболевания | подострое, редко острое | острое |
| интоксикация | умеренно выраженная, субфебрильная температура тела | выраженная, фебрильная или высокая температура тела |
| бронхолегочные проявления | кашель со скудно отделяемой мокротой, одышка в покое | сухой или влажный кашель, резко выраженная одышка |
| данные физического обследования | асимметрия грудной клетки (объемное уменьшение, сужение межреберий и западение над- и подключичной ямок на стороне поражения, смещение трахеи, притупление перкуторного звука или тупость, жесткое или ослабленное дыхание, сухие хрипы над областью | притупление или тупой перкуторный звук, ослабленное или жесткое бронхиальное дыхание, мелкопузырчатые хрипов или крепитации |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| | поражения. | |
| ОАК | умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ (нормальная или не резко ускоренная) | выраженный лейкоцитоз, лимфопения, резкое увеличение СОЭ |
| бактериоскопия мокроты | КУБ положительные | отрицательно |
| рентгенологическое обследование | неоднородное затенение, корень лёгкого подтянут кверху, органы средостения смещены в сторону поражения. | затенение на фоне усиленного легочного рисунка. В стадии разрешения уменьшаются размеры и интенсивность воспалительной инфильтрации, с постепенным рассасыванием, структура легочной ткани восстанавливается, корень легкого длительное время может оставаться расширенным. |

Таблица – 9. Дифференциальная диагностика плевральных выпотов

| Показатель | Транссудат | Экссудат |
|--|---------------------|---------------------|
| плотность | менее 1,015 | более 1,018 |
| белок | менее 20,0 г/л | 30,0 г/л и более |
| белок в/с | менее 0,5 | более 0,5 |
| ЛДГ выпота | менее 1,6 ммоль/лхч | более 1,6 ммоль/лхч |
| ЛДГ в/с | менее 0,6 | более 0,6 |
| холестерол в/с | менее 0,3 | более 0,3 |
| холестераза в/с | менее 0,6 | более 0,6 |
| проба Ривальта | отрицательная | положительная |
| Примечание: в/с - соотношение показателей выпот/сыворотка. | | |

Таблица – 10. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита

| Признаки | Туберкулезный плеврит (экссудативный) | Плевропневмония | Плеврит при СКВ | Ревматический полисерозит | Плеврит при опухоли |
|----------|--|--|--|--|--|
| жалобы | потливость, сердцебиение, сухой кашель, одышка | боли в груди на стороне поражения, одышка, влажный | боли в мышцах, суставах, в груди, одышка, слабость | слабость, потливость, боли в суставах, в области сердца, носовые | нарастающие упорные боли в груди, кашель, одышка |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | | кашель | | кровотечения, сердцебиение, одышка | |
| анамнез | контакт с больным ТБ, перенесен ный ТБ | переохлажд ение, ОРВИ | наличие СКВ | наличие ревматизма | наличие рака легкого |
| начало заболеван ия | острое, подострое | острое, подострое | постепен ное | острое | постепен ное |
| темпера тура тела | субфебриль ная, фебрильная | субфеб рильная, фебрильная | на фоне субфебриль ной темпера туры 2-3 дневные волны высокой лихорадки | субфебриль ная, фебрильная | нормальная, субфебриль ная, фебрильная |
| физикальные данные и рентгенологическая картина плеврита зависят от количества плеврального выпота | | | | | |
| проба Манту, диаскинт ест | положитель ные | отрицатель ные | отрицатель ные | отрицатель ные | отрицатель ные |
| гемограм ма | умеренный лейкоцитоз, моноцитоз, лимфопения, эозинопения, увеличение СОЭ | высокий лейкоцитоз, сдвиг нейтрофило в влево, резкое увеличение СОЭ | умеренный лейкоцитоз, относитель ный лимфоцитоз, увеличение СОЭ | умеренный лейкоцитоз, увеличение СОЭ | анемия, высокий лейкоцитоз, нейтрофиль ный сдвиг, резкое увеличение СОЭ |
| характер экссудата | соломенно желтого цвета, серозный, иногда с нитями фибрина, плотность 1015-1025, белок 3 - 6%, | серозно- фибринозн ый, нейтро- фильно- лимфоцитар ный. Кле- точный сос- тав, белок более 6%, кокковая | мутный экссудат с большим количество м фибрина, лимфоцитов 40-90%, обнаружива ют LE – клетки | серозный, лимфоцитар но-нейтро фильный клеточный состав, иногда гемморагиче ский, гнойный | геморрагиче ский, серозно- геморрагиче ский, низкое содержание белка. Клеточный состав: нейтрофилы, |

| | | | | | |
|--|--|------------|--|--|---|
| | лимфоциты до 90-95%, МБТ(+)(-) и/или G-Xpert (+)(-) | микрофлора | | | лимфоциты, мезотелиаль ные и раковые клетки |
|--|--|------------|--|--|---|

13. Цели лечения:

- достижение конверсии мазка;
- купирование клинических признаков туберкулеза;
- рассасывание инфильтрации в легких;
- закрытие полостей распада.

14. Тактика лечения.

Общий курс лечения ТОД:

I категория: 6 – 8 месяцев (при милиарном ТБ – 12 месяцев):

Интенсивная фаза 2-4 месяца 4 ПТП: изониазид (H)+ рифампицин (R)+пиразинамид (Z) + этамбутол (E);

Поддерживающая фаза 4 (8) месяцев 2 ПТП: изониазид (H)+ рифампицин (R).

При монорезистентности к изониазиду дополнительно – этамбутол (E).

II категория: 8 – 10 (при милиарном ТБ – 12 месяцев):

Интенсивная фаза 3-5 месяцев 5 ПТП: изониазид (H)+ рифампицин (R)+пиразинамид (Z) + этамбутол (E) + стрептомицином (S); Стрептомицин используется в течение первых 2 месяцев и продолжается лечение 4 ПТП;

Поддерживающая фаза 5(7) месяцев 3 ПТП: изониазид (H)+ рифампицин (R) + этамбутол (E).

Продление сроков интенсивной и поддерживающей фазы лечения решается ЦВКК.

Лечение больных I категории:

Интенсивная фаза:

- после **2 месяцев** и в случае отрицательного результата двукратного исследования мазка мокроты на МБТ пациент переводится **на поддерживающую фазу лечения** (если мазок остается положительным проводятся культуральные исследования на твердых и жидких средах с постановкой ТЛЧ и интенсивная фаза продлевается еще на один месяц);
- после **3 месяцев** и в случае отрицательного результата двукратного исследования мазка мокроты пациент переводится **на поддерживающую фазу лечения** (если мазок остается положительным, интенсивная фаза продлевается еще на один месяц);
- после **4 месяца** при отрицательном результате двукратного исследования мазка мокроты пациент переводится **на поддерживающую фазу лечения** (если мазок мокроты остается положительным или возобновилось бактериовыделение, определяется исход «неудача лечения»).

Лечение больных II категории:

Интенсивная фаза:

- после **3 месяцев** в случае отрицательного результата двукратного исследования мазка мокроты на МБТ пациент переводится на поддерживающую фазу лечения (если мазок остается положительным, то повторно проводится ТЛЧ и интенсивная фаза продлевается еще на один месяц);
- после **4 месяца** при получении отрицательного результата двукратного исследования мазка мокроты пациент переводится на поддерживающую фазу лечения (если мазок остается положительным, то интенсивная фаза продлевается еще на один месяц);
- после **5 месяца** при получении отрицательного результата двукратного исследования мазка мокроты пациент переводится на поддерживающую фазу лечения (если мазок остается положительным, то пациенту определяется исход «Неудача лечения» и он перерегистрируется в категорию IV).

Особенности лечения детей:

- лечение детей проводится в стационарных и санаторных условиях.
- лечение проводится в ежедневном режиме;
- в процессе лечения пациенты ежемесячно взвешиваются, и проводится коррекция дозы ПТП;
- больные без бактериовыделения переводятся на поддерживающую фазу лечения на основании клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса;
- при отсутствии положительной динамики и клинико-рентгенологическом прогрессировании процесса на фоне лечения ПТП, с отрицательными результатами бактериоскопии и посева своевременно представляется на заочную или очную консультацию специалистов национального уровня;
- прием ПТП в интенсивной фазе – 7 дней в неделю, 6 раз в неделю - в амбулаторных условиях; в поддерживающей фазе – 6 дней в неделю.

Тактика по профилактике и устранению побочных реакций ПТП:

- применение симптоматических и патогенетических средств, купирующих побочные реакции;
- увеличить кратность приема, изменить время приема и способ введения препаратов или временно снизить дозу препарата;
- при неэффективности первых двух принципов, временно (на 2-3 дня) отменить препарат, либо заменить его аналогом;
- при побочных реакциях, таких как судорожный приступ, коллапс, анафилаксия, острый психоз токсический гепатит сразу отменяются все ПТП;
- назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение токсических побочных реакций;

- после стойкого устранения побочной реакции, лечение ПТП возобновляется по принципу с менее токсичного к более токсичному препарату. При аллергических реакциях лечение возобновляется со сниженной дозировкой препарата, которая постепенно увеличивается до необходимой суточной дозы;
- при неэффективности лечения токсического гепатита и аллергических реакций проводится кортикостероиды, плазмаферез;
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезный препарат, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно.

14.1 Немедикаментозное лечение

Режим I, II, III.

Диета: Стол 11. В рацион питания вводятся продукты, богатые витаминами группы В. Калорийность диеты 2500-3500 ккал/сутки.

14.2 Медикаментозное лечение:

Специфическая терапия ПТП первого ряда:

Таблица – 11. Стандартные схемы и суточные дозы противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза у детей до 18 лет о (I и II категория)

| Категория | Интенсивная фаза | Поддерживающая фаза |
|-----------|------------------|---------------------|
| I | 2-4 HRZE | 4 HR или 4 HRE* |
| II | 3-5 HRZE2S | 5 HRE |

Таблица – 12. Стандартные схемы лечения ПТП первого ряда для больных милиарным туберкулезом

| Категория | Интенсивная фаза | Поддерживающая фаза |
|-----------|-------------------------|---------------------|
| I | 4 HRZE или 2HRZS/2HRZE* | 8HR или 8HRE ** |
| II | 5 HRZE2S | 7HRE |

Цифра перед буквами указывает на продолжительность фазы в месяцах. Один месяц лечения означает прием 30 доз.

*Данная схема лечения назначается при сочетании туберкулеза органов дыхания с туберкулезным менингитом, причем стрептомицин (S) только в течение первых 2-х месяцев.

**Данная схема лечения назначается при наличии монорезистентности к изониазиду.

Таблица – 13. Лекарственные формы и дозировки противотуберкулезных препаратов первого ряда

| Наименование препарата | Лекарственная форма | Содержание активного вещества |
|------------------------|--|---------------------------------|
| изониазид | таблетка, раствор для инъекций, сироп | 100 мг, 300 мг, 500 мг, 4000 мг |
| рифампицин | капсула, таблетка, порошок лиофилизированный для | 150мг, 300мг |

| | | |
|--------------|---|---|
| | приготовления раствора для внутривенного введения | |
| пиразинамид | таблетка | 400 мг, 500 мг |
| этамбутол | таблетка, раствор для инъекций | 100 мг, 400 мг, 500 мг/3 мл, 1000 мг, 2000 мг |
| стрептомицин | порошок для приготовления раствора | 1000 мг |

Таблица – 14. Расчет и допустимые колебания суточных доз противотуберкулезных препаратов первого ряда

| Препараты | Расчет дозы суточной дозы в мг/кг веса | Допустимые колебания суточной дозы в мг/кг веса | Максимальная суточная доза (в мг) |
|--------------|--|---|-----------------------------------|
| рифампицин | 15 | 10-20 | 600 |
| изониазид | 10 | 10-15 | 300 |
| пиразинамид | 35 | 30-40 | 2000 |
| этамбутол | 20 | 15-25 | 1200 |
| стрептомицин | 20 | 15-30 | 1000 |

С патогенетической целью и при побочных реакциях на ПТП:

- медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

14.3 Другие методы лечения:

Ингаляционная аэрозольтерапия (с противотуберкулезными препаратами).

Показания:

- туберкулез гортани, трахеи и бронхов, для улучшения дренажной функции бронхов и улучшения кровотока в зоне поражения;
- для повышения информативности микробиологического обследования, в тех случаях, когда мокрота не отделяется, рекомендуется провоцировать ее отхождение при помощи раздражающих ингаляций.

Лечебная ФБС:

Показания:

- туберкулез трахеи или крупных бронхов, при наличии лимфобронхиальных свищей (для удаления грануляций и бронхолитов);
- ателектаз или гиповентиляция лёгкого в послеоперационном периоде;
- санация трахеобронхиального дерева после лёгочного кровотечения;
- санация трахеобронхиального дерева при сопутствующих неспецифических эндобронхитах;
- введение в бронхиальное дерево противотуберкулезных или иных препаратов;

- несостоятельность культи бронха после операции (для удаления лигатур или танталовых скобок и введения медикаментов).
- эндоскопическая клапанная бронхоблокация [16].

Коллапсотерапия (искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум) применяется:

- при снижении эффективности стандартных схем терапии туберкулеза;
- при локализации деструктивных изменений в нижних отделах легкого;
- при рецидивирующих кровохарканьях и легочных кровотечениях;
- после различной резекционных операции на органах грудной клетки с целью профилактики формирования остаточной полости.
- после клапанной бронхоблокации [16].

Лечебная и дыхательная гимнастика:

Цели ЛФК – регулирование глубины и частоты дыхания, удлинять или укорачивать фазы вдоха и выдоха, улучшать ритм дыхания, увеличивать вентиляцию легких.

Задачи ЛФК:

- общеукрепляющее воздействие на все органы и системы организма;
- улучшить функцию внешнего дыхания;
- уменьшить интоксикацию, стимулировать иммунные процессы;
- ускорить рассасывание при воспалительных процессах;
- уменьшить проявление бронхоспазма;
- увеличить отделение мокроты;
- стимулировать экстракардиальные факторы кровообращения;
- стимулировать крово- и лимфообращение в целях уменьшения воспаления в плевральной полости;
- профилактика развития спаек и шварт;
- восстановление физиологического дыхания.

Соотношение дыхательных и общеукрепляющих упражнений –1:1, 1:2. Упражнение повторяют 4-8 раз в медленном и среднем темпе с полной амплитудой. Продолжительность занятия – 5-7 минут, и повторяют его через каждый час. Полупостельный режим назначают в конце 1-й недели. Продолжительность занятия увеличивают до 20 минут, но уменьшают повторение его до 3-4 раз в день. Общий режим назначают с 8-10-го дня.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: ЛФК.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

- ингаляционная аэрозольтерапия (с противотуберкулёзными препаратами);
- лечебная ФБС + эндоскопическая клапанная бронхоблокация;
- лечебная и дыхательная гимнастика;
- коллапсотерапевтические методы.

14.4. Хирургическое вмешательство:

Показания для экстренных операций:

- профузное лёгочное кровотечение;
- напряжённый пневмоторакс;
- эмпиема плевры (с бронхиальным свищем/без него, пострезекционные).

Показания для неотложных операций:

- неуклонное прогрессирование ТБ, несмотря на адекватную противотуберкулёзную химиотерапию;
- повторное кровохарканье, которое не может быть остановлено другими методами лечения.

Показания для плановых операций:

- все клинические формы туберкулеза и осложнения после операции по поводу туберкулеза.

Противопоказания к операции [рекомендации ВОЗ]:

- тотальное деструктивное поражение обоих легких;
- нарушение функции легких: FEV-1 (объем форсированного выдоха за 1 секунд) менее 1,5 литра и 2 литра;
- легочно – сердечная недостаточность III-IV степени;
- индекс массы тела до 40-50% от нормального веса;
- тяжелые формы сопутствующих заболеваний (декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная/почечная недостаточность, врожденные и приобретенные пороки сердца с декомпенсации, алкоголизм и др);
- активный ТБ бронхов;
- острые и хронические заболевания печени и почек с функциональной недостаточностью.

Основные клинические формы туберкулеза, подлежащие оперативному лечению (показания):

Туберкулома легкого:

- выявленные впервые или являющиеся исходами инфильтративного туберкулеза [2,5,7,8,9,10];
- туберкулома крупных размеров (более 2 см в диаметре) независимо от наличия распада и бацилловыделения; туберкуломы малых размеров (менее 2 см в диаметре) с наличием распада и бацилловыделением).

Кавернозный туберкулез:

- изолированные, тонкостенные каверны в одном или двух сегментах одного легкого, с бактериовыделением или без него, при отсутствии рентгенологической динамики обратного развития. [2,6,11,15].

Первичный туберкулезный комплекс:

- формирование туберкуломы или каверны на месте легочного компонента, ателектаза сегмента или доли, туморозного бронхоаденита. [6,7,15].

Туберкулез внутригрудных лимфоузлов:

- нарушение бронхиальной проходимости;
- наличие крупных паратрахеальных, трахеобронхиальных лимфоузлов.

Фиброзно-кавернозный туберкулез:

- одиночная каверна или несколько каверн (поликаверноз) с толстой фиброзной стенкой (капсулой), занимающие пределы одной – двух долей с возможными плотными очагами вокруг, с бацилловыделением или без него;
- одиночная крупная каверна с толстой фиброзной стенкой (капсулой) или поликаверноз одного легкого, с очагами бронхогенного обсеменения в пределах этого легкого, независимо от бацилловыделения.

Цирротический туберкулез

- при наличии деструкции;
- с рецидивирующим кровохарканьем, бактериовыделением.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: Туберкулома легких.

Виды оперативных вмешательств

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30);
- лобэктомия легкого (МКБ 9-32.40).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Кавернозный туберкулез легких.

Виды оперативных вмешательств:

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30);
- лобэктомия легкого (МКБ 9-32.40).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Первичный туберкулезный комплекс.

Виды оперативных вмешательств:

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Виды оперативных вмешательств:

- лимфодулеэктомия.

Фиброзно-кавернозный туберкулез.

Виды оперативных вмешательств:

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30);
- лобэктомия легкого (МКБ 9-32.40);
- полная пневмонэктомия (МКБ 9-32.50);

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Цирротический туберкулез легких.

Виды оперативных вмешательств:

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30);
- лобэктомия легкого (МКБ 9-32.40);
- полная пневмонэктомия (МКБ 9-32.50).

Послеоперационные осложнения.

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Легочное кровотечение:

Виды оперативных вмешательств:

- резекция сегмента легкого (МКБ 9-32.30);
- лобэктомия легкого (МКБ 9-32.40);
- полная пневмонэктомия (МКБ 9-32.50);
- турникетная перевязка долевого бронха, сосуда с паренхимой легкого;
- трансстернальная окклюзия главного бронха с перевязкой легочной артерии.

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Экссудативный плеврит.

Виды оперативных вмешательств:

- плевральные пункции (МКБ 9-34.91);
- дренирование плевральной полости (МКБ 9- 34.04).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- ятрогенный спонтанный пневмоторакс;
- нагноение послеоперационной раны.

Панцирный плеврит.

Виды оперативных вмешательств:

- плеврэктомия (МКБ 9- 34.59);
- декортикация легкого (МКБ 9- 34.51).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

Спонтанный пневмоторакс.**Виды оперативных вмешательств:**

- дренирование плевральной полости (МКБ 9 - 34.04).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- нагноение послеоперационной раны.

Казеома плевры.**Виды оперативных вмешательств:**

- другие виды иссечения плевры (МКБ 9-34.59)

Эмпиема плевры (с бронхиальным /без бронхиального свища);**Виды оперативных вмешательств:**

- дренирование плевральной полости (МКБ 9 - 34.04);
- торакастомия (МКБ 9 - 32.36) - при наличии большого диаметра;
- бронхиального свища, в случаях, когда дренирование трубкой не адекватна;
- декортикация (МКБ 9 - 34.51);
- плеврэктомия (МКБ 9-34.59) с резекцией легкого;
- плевропневмонэктомия (МКБ 9- 32.50);
- плеврэктомия (МКБ 9-34.59) в сочетании с резекцией сегмента легкого (МКБ 9-32.30).

Послеоперационные осложнения:

- внутриплевральное кровотечение;
- бронхиальные свищи;
- остаточная плевральная полость;
- нагноение послеоперационной раны.

14.5. Профилактические мероприятия.**Мероприятия, проводимые среди детского населения:**

- вакцинация и ревакцинация БЦЖ;
- санитарные меры по ограждению наиболее уязвимых контингентов от инфекции и суперинфекции.

Мероприятия, осуществляемые среди детей с повышенным риском развития туберкулеза:

- диагностика туберкулеза в ранней стадии заболевания;
- адекватная химиотерапия с соблюдением НКЛ на всех этапах лечения;
- профилактические и противоэпидемические мероприятия очагах ТБ.

Мероприятия, осуществляемые на амбулаторном этапе:

- санитарно-просветительная работа среди населения;

- правильная организация врачебного приема в ПМСП, не допускающая скопления пациентов;
- организация внеочередного обслуживания больных с кашлем и обеспечение их масками;
- лиц, кашляющих более двух недель, рассматривать как пациентов с подозрением на туберкулез и обследовать на туберкулез;
- обеспечить пребывание в кабинете не более одного пациента;
- вентиляция процедурных кабинетов, где проводится НКЛ, в соответствии с требованиями инфекционного контроля.

Мероприятия, осуществляемые на стационарном этапе [25]:

- зонирование отделения (красная, желтая, зеленая) и размещение пациентов по зонам в соответствии с инфекционным статусом;
- отделение зон шлюзами и правильное их использование;
- использование индивидуальных средств защиты (медицинский персонал-респираторы, больные-маски);
- размещение пациентов с подозрением на туберкулез в отдельные палаты или боксы до установления диагноза;
- своевременное и адекватное лечение с соблюдением НКЛ;
- использование вентиляционной системы в соответствии с требованиями инфекционного контроля.

Факторы, уменьшающие вероятность заражения:

- обучение пациентов правилам использования средств индивидуальной защиты и предметов личной гигиены;
- правильное использование пациентами средств индивидуальной защиты и предметов личной гигиены;
- соблюдение правил гигиены кашля пациентами.

14.6. Дальнейшее ведение:

- больные, успешно завершившие лечение с исходом «вылечен», «лечение завершено» наблюдаются в туберкулезном диспансере по месту жительства по II группе ДУ;
- обследование 2 раза в год (ОАК, ОАМ, микроскопия мокроты, посев, рентгено-томография);
- дополнительные методы обследования по показаниям;
- срок наблюдения больных с МОИ -1 год; с БОИ- 2 года
- после снятия с ДУ дети наблюдаются в группе риска по туберкулезу в ПМСП.

Ведение больных в раннем послеоперационном периоде после сегментарных резекции:

- рентгенологический контроль оперированного легкого;
- наблюдение за характером отделяемого экссудата и его количеством по дренажам из плевральной полости (критерием удаления дренажной трубки является

полное расправление оперированного легкого, уменьшение отделяемого из дренажа менее 50,0 мл);

- контроль за послеоперационной раной (швы удаляются на 12-е сутки. [11,14]).

Ведение больных в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии:

- рентгенологический контроль за заполнением гемиторакса;
- с целью профилактики нагноения экссудата в гемитораксе;
- внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия в течение 14 суток;
- контроль за послеоперационной раной (швы удаляются на 12-е сутки [11,14]).

15. Индикаторы эффективности лечения.

- прекращение бактериовыделения: отрицательные результаты анализа мокроты на МБТ методом микроскопии и посева;
- закрытие полостей распада в легких;
- нормализация клинического состояния пациента;
- нормализация показателей лабораторных и функциональных, инструментальных методов исследования.

III. Организационные аспекты внедрения протокола:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР, руководитель отделения для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ.
- 2) Кастыкпаева Лариса Владимировна – РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР, отделение для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ, научный сотрудник.
- 3) Латанова Хамида Эркебулатовна – РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР, отделение для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ, врач – ординатор.
- 4) Тулемисова Гульнур Душановна – кандидат медицинских наук, АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», доцент кафедры фтизиатрии.
- 5) Бектурсинов Бакытжан Умиралиевич – РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР, отделение хирургического лечения легочного туберкулеза с МЛУ, врач – ординатор.
- 6) Гурцкая Гульнара Марсовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей фармакологии АО «Медицинский университет Астаны», клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты:

Ракишева Анар Садуевна – доктор медицинских наук, профессор РГКП «Казахский

Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.

19. Указание условий пересмотра протокола:

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Приказ МЗСР № 19 «Инструкция по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу».–2014г.
- 2) Приказ МЗСР № 19 «Инструкция по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу».–2014г.
- 3) Приказ МЗСР № 19 «Инструкция по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу».–2014г.
- 4) Приказ МЗСР № 19 «Инструкция по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу».–2014г.
- 5) Аксенова В.А. Осложненные формы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков (причины возникновения, клиника, течение и лечение): дис. . канд. мед. наук. М., 1987. - 237 с.2.
- 6). Ракишева А.С., Г.Цогт. Фтизиатрия.: Учебник, - Алматы, 2014г.-420 с.
- 7) А.Г. Хоменко. Руководство по внутренним болезням «Туберкулез» М., 1996 г.
- 8) Исмаилов Ш.Ш, Еримбетов К.Д, Зетов А.Ш. Хирургическое лечение туберкулеза легких (методические рекомендации). – Алматы, 2009. - 18 с. УДК 616.24-002.5-089.
- 9) Г.Б. Ракишев, К.Д. Еримбетов: "Хирургическое лечение туберкулеза легких", Алматы, 2006г.192 с.
- 10) Репин Ю.М. Современные принципы и результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких //X съезд фтизиатров: Тез. докл.- Киев, 1986.- С. 133-134.
- 11) Л.Д. Линденбратен, И.П.Королюк, "Медицинская радиология" Медицина-2000г. 672 с.
- 12) Залескис Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза // Пробл. Туберкулеза - 2001.- № 9.- С. 3-5.
- 13) Гиллер Д.Б. Хирургическое лечение легочных кровотечений у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких: автореферат канд. мед.наук: 23.04.91.- М., 1991.- 25с.
- 14) Ганущак М.М., Жайворонок В.Г., Равицкий Д.У., и др. Опыт лечения эмпиемы плевры // X Всесоюзный съезд фтизиатров, Киев.- 1986.- С. 249- 250.
- 15) Ганущак М.М. Хирургический этап в лечении больных ограниченными формами туберкулеза легких // VIII Всесоюзный съезд фтизиатров.- М., 1973.- С. 116.
- 16) Богуш Л.К Хирургия легочного туберкулеза в условиях антибактериальной терапии // Проблемы медицинской климатологии, курортологии и физиотерапии.- Киев, 1964.- С. 129- 132.
- 17) Садыков С.Ж., Аденов М.М., Исмаилов Ш.Ш. и др. Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом // Метод. рекомендации.- Алматы.- 2015.- 102 с.

- 18) Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков//Руководство для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург. – 1999. – 336 с.
- 19) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organization 2006.
- 20) UNAIDS and WHO: Report on Global HIV/AIDS Epidemic, June 1998. Geneva: Unaid and WHO; 1998.
- 21) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organization 2006. Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Organisation. Geneva, 1996 (WHO/TB 96. 197.–S. 1–2).
- 22) UNAIDS and WHO: Report on Global HIV/AIDS Epidemic, June 1998. Geneva: Unaid and WHO; 1998.
- 23) American College of Gastroenterology — ACG. DeVault K.R. et al., 2005.
- 23) The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. - 2006. – V.101. – P. 1900–1920.
- 24) Tramplich E., Pipam W., Moerty M. et al. (2003) Lornoxicam bei gynakologischen Eingriffen. Der Schmerz., 17(1): 4–10.
- 25) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613570>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091562>.
- 26) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050855>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188875>
- 27) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214449/#ch4.s2>.
- 28) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849949> .
- 29) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590343>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349317>.
- 30) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879879>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927097>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>.
- 31) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069685>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174597>.
- 32) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959681>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693284>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266994>.

33) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996133>,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14518352>,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132086>.
34) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138460>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>.
35) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138460>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>
36) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471505>.
37) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015617>.
38) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198265>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24818542>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960637>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676060>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488303>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984662>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080017>.
39) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590343>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349317>.
40) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879879>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927097>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>.
41) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384803>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092003>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654353>
42) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147869>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867512>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672854>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478070>.
43) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050855>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188875>.
44) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163637>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527329>.

45) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795142>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612987>.
46) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225499>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617528>.
47) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225499>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617528>.
48) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225499>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617528>.
49) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232453>.
50) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927>
51) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232453>.
52) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384803>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092003>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654353>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110914>.
53) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869672>.
54) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823389>