МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____ Е.Л. Богдан
_____ 2026 г.

Регистрационный № 035-0626

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии общественного здоровья»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доцент Яцкевич Н.В., канд. биол. наук Асташонок А.Н., Иванова А.Л., Протько Е.Д., д-р мед. наук, профессор Полещук Н.Н.

Минск, 2026

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен алгоритм прогнозирования течения туберкулеза органов дыхания, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Алгоритм может использоваться в составе комплекса медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью/ рифампицин-устойчивым туберкулезом (далее – МЛУ/РУ-ТБ), в том числе с пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза (далее – пре-ШЛУ-ТБ).

Справочно.

Алгоритм позволяет осуществить оценку вероятности неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, получающих лечение современными режимами химиотерапии в соответствии с действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)».

Алгоритм предусматривает анализ показателей, характеризующих механические свойства клеточной стенки возбудителя туберкулеза и микробиологический ответ на лечение. Используются данные культурального исследования M. tuberculosis на среде Левенштейна–Йенсена для определения времени до конверсии культуры мокроты, а также результаты атомно-силовой микроскопии для оценки коэффициента жесткости клеточной стенки микобактерий. На основании полученных данных рассчитывается вероятность неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ.

Алгоритм, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-фтизиатров и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ в стационарных условиях.

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15), вызванный *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ), у пациентов, получающих лечение 6- и 9-месячными режимами химиотерапии, при отсутствии

конверсии культуры мокроты через 3 месяца лечения либо при реверсии культуры мокроты, для оценки риска неблагоприятного исхода заболевания.

2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Отсутствуют.

3. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ДР.

1. Бокс биологической безопасности класса II, тип А2.
2. Автоматизированная система для культивирования *M. tuberculosis* с детекцией роста по флуоресценции кислородного сенсора.
3. Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный.
4. Автоклав лабораторный.
5. Шкаф вытяжной лабораторный.
6. Центрифуга лабораторная с постоянной или регулируемой скоростью (не менее 3000 g), антиаэрозольной защитой и охлаждением.
7. Центрифуга с регулируемой скоростью в диапазоне от 1000 до 10000 об/мин.
8. Вортекс медицинский лабораторный.
9. Шейкер лабораторный волновой и/или орбитальный.
10. Термостат твердотельный с диапазоном рабочих температур от плюс 10°С до плюс 105°С.
11. Холодильник, диапазон рабочих температур от плюс 2°С до плюс 8°С.
12. Камера морозильная, диапазон рабочих температур от минус 20°С до минус 80°С.

13. Весы лабораторные аналитические (точность/дискретность 0,01-0,1 мг).

14. Насос водоструйный вакуумный.

15. Атомно-силовой микроскоп, оборудованный пьезосканером с большим полем сканирования (до 125 мкм) для работы в контактном режиме.

16. Контактные кантилеверы из Si_3N_4 длиной 100 и 200 мкм с константами упругости 0,36 и 0,12 Н/м соответственно.

17. Программное обеспечение для обработки данных атомно-силовой микроскопии.

18. Штативы для пробирок и микропробирок.

19. Дозаторы пипеточные переменного объема (0,5-10 мкл; 5 - 50 мкл; 20-200 мкл; 200-1000 мкл).

20. Контейнеры стерильные для биоматериалов.

21. Пипетки Пастера пластиковые градуированные, 3 мл, стерильные.

22. Пробирки центрифужные пластиковые типа «Фалькон» (15 мл) с завинчивающейся крышкой, с «юбкой», конические градуированные стерильные.

23. Микропробирки типа «Эппендорф» для ПЦР объемом 0,2 мл с индивидуальными крышками.

24. Наконечники одноразовые пластиковые (20-200 мкл и 100-1000 мкл) с аэрозольным фильтром.

25. Наконечники одноразовые пластиковые (до 250 мкл и до 1000 мкл) без фильтра.

26. Питательная среда Левенштейна-Йенсена для культивирования *M. tuberculosis*.

27. Жидкая питательная среда для культивирования *M. tuberculosis*.

28. Полиэтиленимин катионный (пленкообразующий полимер).

29. Полистиролсульфонат натрия, анионная соль.

30. Фосфатно-солевой буфер (pH 7,3-7,4).

31. Натрия хлорид, 0,9 % стерильный изотонический раствор.

32. Вода дистиллированная или деионизированная.

33. Глутаровый альдегид, 2,5 % раствор в 0,1 моль/л какодилатном буфере (pH 7,3).

34. Респиратор медицинский (класс защиты не ниже FFP3/FFP2).

35. Халат хирургический одноразовый нестерильный.

36. Перчатки одноразовые нитриловые и/или латексные **без талька**.

4. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Для выполнения алгоритма используются результаты бактериологического исследования мокроты на среде Левенштейна–Йенсена и результаты атомно-силовой микроскопии *M. tuberculosis*, выполненной в лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

4.1. Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ

Пациенты получают лечение в соответствии с действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)» на основании результатов теста лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным препаратам из биологического

материала (мокроты) пациентов, выполненного с применением быстрых молекулярно-генетических методов и жидкой питательной среды в автоматизированной системе для культивирования *M. tuberculosis* с детекцией роста по флуоресценции кислородного сенсора.

4.2. Определение времени до конверсии культуры мокроты

У пациента с МЛУ/РУ-ТБ или пре-ШЛУ-ТБ проводят бактериологическое исследование мокроты во время лечения двукратно в течение 1-2 последовательных дней 1 раз в месяц с использованием среды Левенштейна-Йенсена для определения **времени до конверсии культуры мокроты**.

4.3. Определение коэффициента жесткости клеточной стенки *M. tuberculosis*

4.3.1. Пациенту с МЛУ/РУ-ТБ или пре-ШЛУ-ТБ при отсутствии конверсии культуры мокроты на третьем месяце лечения врач-фтизиатр назначает определение коэффициента жесткости клеточной стенки *M. tuberculosis*.

4.3.2. В Референс-лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» рекультивируют культуру *M. tuberculosis*, выделенную из биологического материала (мокроты) пациента, полученного до начала лечения, и хранящуюся в коллекции штаммов, на плотной питательной среде (среда Левенштейна-Йенсена) в течение 4–5 недель.

После идентификации культуру *M. tuberculosis* фиксируют в 2,5% растворе глутаральдегида в 0,1 моль/л какодилатном буфере (pH 7,3) в течение 3 часов.

4.3.3. В лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций государственного учреждения «Республиканский

центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» готовят подложки для адсорбции микобактерий следующим образом:

1. проводят гидрофилизацию кремниевых пластин (100 × 100 мм) в концентрированном растворе H_2SO_4 в течение 1 часа;
2. тщательно отмывают дистиллированной водой;
3. высушивают при комнатной температуре до использования;
4. на поверхности подложек формируют сенсорные покрытия с использованием катионного полиэтиленимина или анионной полистиролсульфонат-натриевой соли;
5. на активированную поверхность адсорбируют аликвоту микобактерий (50–70 мкл), фиксированных 2,5% глутаральдегидом.

4.3.4. Проведение атомно-силовой микроскопии

Исследование жесткости клеточной стенки проводят с использованием атомно-силовой микроскопии на микроскопе, оборудованном пьезосканером с большим полем сканирования (до 125 мкм) для работы в контактном режиме.

Используют контактные кантилеверы из Si_3N_4 длиной 100 и 200 мкм с константами упругости 0,36 и 0,12 Н/м соответственно.

Обработку изображений осуществляют с помощью специализированного программного обеспечения для обработки данных атомно-силовой микроскопии.

Определяют коэффициент жесткости клеточной стенки *M. tuberculosis* в пН/мкм в центральной части возбудителя, исключая полюса.

4.4. Расчет вероятности неблагоприятного исхода заболевания туберкулеза органов дыхания, вызванного *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью

В прогностическую модель включены два независимых показателя, характеризующие механические свойства клеточной стенки возбудителя туберкулеза и эффективность проводимой терапии:

– коэффициент жесткости клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*;

– время до конверсии культуры мокроты.

Расчетную вероятность неблагоприятного исхода заболевания определяют по формуле:

$$P = \left(\frac{1}{1 + e^{-z}}\right) \times 100\%, \text{где}$$

P – расчетная вероятность неблагоприятного исхода заболевания, %,

e – основание натурального логарифма (число Эйлера),

z – линейный показатель, рассчитываемый по формуле:

$z = -10{,}048 + 0{,}086 \times x_1 + 0{,}073 \times x_2$, где

-10,048 – константа модели,

0,086 – коэффициент первой переменной,

x_1 – коэффициент жесткости клеточной стенки *M. tuberculosis*, определенный методом атомно-силовой микроскопии, пН/μм,

0,073 – коэффициент второй переменной,

x_2 – время до конверсии культуры мокроты на среде Левенштейна-Йенсена, дни.

4.5. Интерпретация полученных результатов

В случае если значение $P < 54{,}1\%$ – низкая вероятность неблагоприятного исхода заболевания,

при значении $P \geq 54{,}1\%$ – высокая вероятность неблагоприятного исхода заболевания.

5. ПРИНЯТИЕ УПРАВЛЕНЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

В случае высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания принимается решение в соответствии с пунктом 84 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.12.2022 № 118.

В случае низкой вероятности неблагоприятного исхода заболевания повторить реализацию метода, изложенного в настоящей инструкции, через три месяца.

6. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АЛГОРИТМА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Не ожидаются.