

Документ подписан простой электронной подписью  
Информация о владельце:  
ФИО: Куижева Саида Казбековна  
Должность: Ректор  
Дата подписания: 19.09.2015 14:54:10  
Уникальный программный ключ:  
71183e1134ef9cfa50b206d480771b5c1e975e6f

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра терапевтических дисциплин

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Учебно-методическое пособие  
для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей

УДК 616.24-002.5(07)  
ББК 55.4  
А-43

Рецензент – к.м.н., доцент **Намитоков Х.А.**

*Составители:*

**Пляскина О.В.**, кандидат медицинских наук **Чамокова А.Я.**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей.** – Майкоп: изд-во МГТУ, 2015. – 100 с.

В пособии изложены особенности течения некоторых форм туберкулеза в условиях напряженной эпидемиологической обстановки в Российской Федерации, допускаемые ошибки при проведении диагностики и дифференциальной диагностики. Рассматриваются формы туберкулеза, часто диагностируемые, несвоевременная диагностика которых приводит к снижению эффективности лечения и нередко к неблагоприятным исходам. К пособию приложены современная классификация туберкулеза и инструкции по методам обследования больного.

Пособие адресовано студентам, слушателям интернатуры, клинической ординатуры.

За стилистику и орфографию ответственность несет автор.

© Майкоп: МГТУ, 2015

## 1. О ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

*Туберкулез* представляет собой острое или хронически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией туберкулеза, при котором могут поражаться все органы человеческого организма, но чаще всего больные страдают туберкулезом легких. Микобактерией туберкулеза инфицирована третья часть населения всей планеты. Приблизительно 3 миллиона больных погибают от туберкулеза. Это самая частая инфекционная причина смерти на земле. Начиная с 1950 года благодаря применению эффективных антибиотиков, на протяжении более 30 лет, до середины 1980-х в Соединенных Штатах Америки и в странах Западной Европы в обществе наблюдалась эйфория, связанная с резким уменьшением заболеваемости туберкулезом. В конце 80-х годов была отмечена массовая вспышка заболеваемости в США, Европе и особенно в Африке, частично за счет лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита. Туберкулез у лиц, страдающих СПИДом развивается намного чаще и протекает намного тяжелее (ранняя диссеминация и быстрая деструкция легочной ткани), чем у ранее здоровых людей. Кроме того, у этих лиц выделяется мультистойкий по отношению к лекарственным препаратам штамм микобактерии туберкулеза. Микобактерии растут от 20 до 100 раз медленнее, чем другие бактерии. Требуется от 4 до 6 недель, чтобы получить колонию М. туберкулеза для определения чувствительности к лекарственным средствам. Все это создает угрозу для широкого распространения инфекции. Общее количество больных туберкулезом достигает 50 млн., причем половина из них не старше 45 лет. 75% всех больных и умерших от туберкулеза приходится на развивающиеся страны Азии, Африки и Южной Америки, где туберкулез должен быть отнесен к эпидемическим заболеваниям без тенденции к уменьшению. В России, по данным официальной статистики, в период с 1991 по 1996 годы заболеваемость туберкулезом увеличилась на 98,5% (детей – на 76%), а смертность за этот же период повысилась в 2,2 раза.

### ***Этиология и патогенез туберкулеза***

Туберкулез вызывает микобактерия туберкулеза, открытая Кохом в 1882 г.

Различают 4 типа микобактерий:

- человеческий;
- бычий;
- птичий;
- холоднокровных.

### ***Ворота инфекции.***

Две первые разновидности микобактерий способны вызывать развитие туберкулеза у человека: *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. *Mycobacterium tuberculosis* передается воздушно-капельным путем, а *Mycobacterium bovis* – алиментарным путем через молоко, поэтому для данного микроорганизма характерно, прежде всего, первичное поражение кишечника и миндалин. В настоящее время благодаря тщательному контролю за коровьими стадами этот путь передачи туберкулеза в Северной Америке, Европе и, вообще, во всех развитых странах практически невозможен. Между тем, бычий туберкулез

до сих пор распространен в экономически слаборазвитых странах. С практической точки зрения родственные им *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare* непатогенны для нормального организма, но могут вызывать туберкулез у иммуносупрессированных лиц (у больных СПИДом пораженность составляет от 15 до 24%). Очень редко наблюдается трансплацентарный путь заражения. Иногда инфекция может проникнуть через конъюнктиву глаза или ссадины на коже, которые относятся к инвазивным путям внедрения.

Микобактерии являются аэробными, спорообразующими, неподвижными кислотоустойчивыми палочками. Кислотоустойчивость ей придает большое содержание в стенке бациллы липидов (от 20 до 40% от ее массы). Эта липидная фракция содержит воски, нейтральные жиры и фосфатиды. Вместе с тем, описаны и ее коккообразные L-формы, которые под влиянием ряда препаратов могут терять свою клеточную стенку и длительно персистировать в организме. В патогенезе туберкулеза значение имеют три важных механизма:

- факторы вирулентности микроорганизма;
- соотношение гиперчувствительности и иммунитета к возбудителю;
- фактор деструкции тканей и казеозного некроза.

Микобактерия туберкулеза не выделяет каких-либо экзотоксинов, эндотоксинов или гистолитических ферментов. Бациллы туберкулеза очень резистентны, сохраняясь даже в высушенных капельках слюны или мокроты в течение нескольких недель. Если же инфицированные выделения остаются влажными, то их вирулентная способность сохраняется месяцами. Непрямая передача с пылью или утварью возможна, но редка. У человека существует естественная резистентность к *Mycobacterium tuberculosis* и поэтому большая часть вдыхаемых частиц гибнет под воздействием дыхательных защитных механизмов, чем они достигнут альвеол. Вот почему инфекции необходим тесный и длительный контакт с больным-носителем «открытой» формы туберкулеза. Эти микробы имеют и другие биологические свойства, которые позволяют лучше понять болезнь человека. *Mycobacterium tuberculosis* являются строгими аэробами. Они лучше всего размножаются в тканях с высоким содержанием кислорода (PO<sub>2</sub> равном 100 мм Hg). Реактивация вторичного туберкулеза происходит в верхушках легких. Эти зоны хорошо не аэрируются, но легочная циркуляция относительно в этих участках медленная, захватывает минимальное количество альвеолярного кислорода. Оставшаяся часть альвеолярного кислорода вполне достаточна для мультипликации бацилл. По мере ее усиления создается состояние анаэробноза, препятствующее мультипликации бацилл. В центре казеозных очагов, лишенных кислорода, бактериальная пролиферация резко угнетена. Однако, при прогрессировании казеоза и разрушении стенок воздухоносных путей (бронхиол) создаются условия, позволяющие глубже расположенным микробам увеличить доступ к кислороду и усилить их размножение.

Жирные кислоты, особенно с длинными цепями, тормозят рост туберкулезных палочек, в особенности, когда рН падает ниже 6,5. Эти экспериментально полученные данные могут иметь большое значение в понимании патогенеза туберкулезной инфекции. Оказывается, что в очагах воспаления липазы при рН 6,5 высвобождают алифатические кислоты с длинными или короткими цепями, предназначенные для за-

медления репродукции бацилл или для их повреждения и даже разрушения. Эти жирные кислоты, падение рН и возрастающий анаэробизм в воспалительном туберкулезном очаге в совокупности могут объяснить прогрессирующее исчезновение бацилл в центре казеозных повреждений.

### ***Патогенность.***

*Mycobacterium tuberculosis* связана со способностью избегать разрушение их макрофагами и индуцировать гиперчувствительность замедленного (IV) типа. Эту способность ей придают некоторые вещества, расположенные в клеточной мембране.

**Первым** таким веществом является корд-фактор, который является гликолипидом и позволяет микобактерии *in vitro* расти в змеином спинном мозге. Вирулентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* обязательно содержат этот фактор на клеточной поверхности. Если корд-фактор извлечен из бацилл, то они теряют свою вирулентность. При введении очищенного корд-фактора мышам в месте введения образуется типичная для туберкулеза гранулема.

**Второй** фактор вирулентности – это сульфатиды, которые также являются поверхностными гликолипидами, содержащими серу. Они препятствуют слиянию фагосом макрофагов с лизосомами.

**Третьим** фактором вирулентности является LAM (lipoarabinoman), представляющий собой гетерополисахарид, который по строению сходен с эндотоксинами грам-негативных бактерий. Этот фактор ингибирует активацию макрофагов гамма-интерфероном. Под влиянием LAM макрофаги секретируют TNF- $\alpha$ , под действием которого развиваются лихорадка, снижение веса и повреждение тканей, и IL-10, который тормозит индуцированную микобактериями пролиферацию Т-клеток.

**Четвертым** фактором вирулентности является высокоиммуногенный микобактериальный белок температурного шока, который по строению похож на белки температурного шока человека, поэтому данный белок может играть роль в аутоиммунных реакциях, вызванных микобактерией. На поверхности микобактерии активируется комплемент, что приводит к ее опсонизации и облегчает ее фагоцитоз макрофагами через CR3-рецептор (MAC-1 интегрин) без последующего уничтожения внутри макрофага (незавершенный фагоцитоз).

## **2. ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Патогенез туберкулеза сводится к проникновению микобактерий в организм и взаимодействию с его тканями и органами. Возникновение, течение и исход туберкулеза в значительной степени обусловлены иммунным состоянием организма, его реактивностью. Реактивность определяет необычное разнообразие клинико-морфологических проявлений туберкулеза, что составляет одну из ярких его особенностей как болезни и создает большие трудности в клинической диагностике. У несенсибилизированных субъектов бациллы могут быстро размножиться и, не будучи остановленными, они нередко проникают по лимфатическим и кровеносным сосудам в отдаленные от первичного очага ткани, вызывая, таким обра-

зом, генерализацию процесса. Тканевой некроз в этих случаях ограничен. У сенсibilизированных субъектов быстрое появление активных макрофагов тормозит размножение бактерий, ограничивает распространение инфекции и быстро блокирует диссеминацию микробов, но некроз в этих случаях тяжелее. При любом попадании в организм человека туберкулезная палочка в воротах инфекции вызывает воспалительный процесс. По типу тканевой реакции при туберкулезе воспаление может быть альтеративным, экссудативным и пролиферативным. Тип тканевой реакции зависит от перечисленных выше факторов.

Альтернативный тип тканевой реакции при туберкулезе характеризуется развитием казеозного некроза, при этом другие компоненты воспаления выражены слабо. Это очень тяжелая форма воспаления, которая свидетельствует о гипо- или анергии организма и встречается у новорожденных, стариков или в любом возрасте у тяжелых кахектичных больных (например, у больных злокачественными новообразованиями). Эта форма обычно заканчивается смертью больного.

Экссудативный тип тканевой реакции при туберкулезе характеризуется формированием специфического экссудата. Две особенности отличают этот экссудат. Этот экссудат состоит преимущественно из лимфоцитов; вторая его особенность в том, что не только клетки экссудата, но и ткани, в которых развивается воспаление, склонны к казеозному некрозу. Экссудативный тип тканевой реакции возникает у лиц, не имеющих иммунитета, которые впервые соприкасаются с туберкулезной палочкой, на фоне сенсibilизации организма, а также он возникает у больных при снижении общих защитных сил организма. Иммунитет при туберкулезе нестерильный, т.е. он существует при наличии туберкулезной палочки в организме.

Пролиферативный тип тканевой реакции при туберкулезе свидетельствует об относительно благоприятном течении процесса – это начало активизации иммунных реакций организма. Эта форма характеризуется развитием в тканях гранулематозного воспаления и обозначается как туберкулезный бугорок. Туберкулезный бугорок характеризуется специфическим клеточным составом и характером расположения этих клеток. Три типа клеток входят в состав бугорка – лимфоциты, эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки Пирогова-Лангханса. В центральной части гранулемы выявляются макрофаги и многоядерные гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Если макрофаги (гистиоциты) активированы, их размер увеличивается и они принимают вид эпителиоидных клеток. При обычной световой микроскопии и окраске гематоксилином и эозином эти клетки имеют обильную цитоплазму, розовую, мелкогранулированную, в которой содержатся иногда целые интактные бактерии или их фрагменты. Гигантские многоядерные клетки формируются при слиянии макрофагов или после ядерного деления без разрушения клетки (цитодиэреза). Т-лимфоциты располагаются по периферии бугорка. Количественный состав туберкулезных бугорков различный. Поэтому различают – преимущественно эпителиоидный, лимфоцитарный, гигантоклеточный или смешанный варианты. В бугорке отсутствуют сосуды. По величине бугорки бывают субмилиарные (до 1 мм), милиарные (от лат. *milium* – просо) – 2-3 мм, солитарные до нескольких см в диаметре. Туберкулезные бугорки, в отличие от других подобных, склонны к казеозному некрозу.

Предполагают, что казеозный некроз обусловлен либо прямым действием высвобождающихся цитотоксичных продуктов сенсibilизированных Т-лимфоцитов или макрофагов, либо эти продукты опосредовано, вызывая спазм сосудов, ведут к коагуляционному некрозу, либо гиперактивные макрофаги умирают очень быстро, высвобождая лизосомные энзимы.

**Исход бугорков.** Туберкулезные бугорки при благоприятном течении процесса подвергаются рубцеванию. Неблагоприятный исход – колликвация, т.е. разжижение казеозных масс.

**Различают три основных вида клинико-морфологических проявлений туберкулеза:**

- первичный,
- гематогенный
- вторичный туберкулез.

***Первичный туберкулез характеризуется:***

- развитием заболевания в период инфицирования, т.е. при первой встрече организма с инфектом;
- сенсibilизацией и аллергией, реакциями гиперчувствительности немедленного типа;
- преобладанием экссудативно-некротических изменений;
- склонностью к гематогенной и лимфогенной (лимфожелезистой) генерализации;
- параспецифическими реакциями в виде васкулитов, артритов, серозитов и т.д.

Как правило, путь заражения аэрогенный, возможен и алиментарный путь. Болеют преимущественно дети, но в настоящее время первичный туберкулез наблюдается у подростков и взрослых. Патологическая анатомия. Морфологическим выражением первичного туберкулеза является первичный туберкулезный комплекс.

**Он состоит из трех компонентов:**

- первичного очага или аффекта – очага поражения в органе;
- лимфангита – туберкулезного воспаления отводящих лимфатических сосудов;
- лимфаденита – туберкулезного воспаления регионарных лимфатических узлов.

При аэрогенном заражении в легких возникает туберкулезный воспалительный очаг, обозначаемый как первичный туберкулезный аффект. Чаще всего он расположен субплеврально в наиболее аэрируемых сегментах в нижней части верхних долей или в верхней части нижних долей (чаще правого легкого – III, VIII, IX, X).

Вначале туберкулезная бактерия вызывает неспецифическую банальную воспалительную реакцию. На второй неделе, при появлении сенсibilизации, этот очаг уплотняется и образуется участок казеозной пневмонии, окруженный зоной перифокального неспецифического воспаления. Размеры аффекта различны: иногда выявляется лишь альвеолит, едва различимый микроскопически, но чаще воспаление охватывает ацинус или дольку, реже – сегменты в очень редких случаях – всю долю, чаще всего это участок от 1 до 1,5 см. в диаметре, четко отграничен от окружающих тканей. Одновременно в плевре развивается фибринозный или серозно-фибринозный плеврит. В специфический воспалительный процесс очень быстро вовлекаются лимфатические сосуды, в которых выявляется туберкулезный лимфангит. Макроскопически они видны в виде серовато-желтоватых полос, которые напоминают тропинку от первичного очага к прикорневым лимфатическим узлам.

Воспалительный процесс очень быстро распространяется на регионарные бронхопульмональные, бронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы. Возникает туберкулезный лимфаденит. Лимфатические узлы увеличиваются в несколько раз и на разрезе представлены казеозными, сухими, легко крошащимися, желтоватыми массами.

При алиментарном заражении первичный туберкулезный комплекс развивается в кишечнике и также состоит из трех компонентов. В лимфоидной ткани нижнего отдела тощей или слепой кишки формируются первичный туберкулезный аффект, макроскопически имеющий нередко вид язвы. Затем возникают туберкулезный лимфангит с появлением бугорков по ходу лимфатических сосудов и туберкулезный лимфаденит регионарных к первичному аффекту лимфатических узлов. Изредка первичный туберкулезный аффект может развиваться в миндалинах с вовлечением в воспалительный процесс лимфатических узлов шеи, а также в коже (язва в коже, лимфангит, регионарный казеозный лимфаденит).

### **Возможны три варианта течения первичного туберкулеза:**

- заживление очагов первичного комплекса;
- прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса;
- хроническое течение (хронически текущий первичный туберкулез).

Заживление очагов первичного комплекса. При локализации первичного туберкулезного аффекта в легких первоначально рассасывается перифокальное воспаление. Экссудативная тканевая реакция сменяется продуктивной: вокруг очага казеозной пневмонии образуется вал из эпителиоидных и лимфоидных клеток, как бы отграничивающий очаг от окружающей легочной ткани. Кнаружи от этого вала появляются фиброзирующиеся туберкулезные гранулемы. Вокруг первичного аффекта формируется капсула, наружные слои которой состоят из рыхлой соединительной ткани с наличием мелких сосудов, окруженных лимфоцитами. Происходит формирование капсулы (инкапсуляция). Казеозные массы постепенно обезвоживаются, становятся плотными и обызвествляются (петрификация). С течением времени путем метаплазии образуются костные балки с клетками в межбалочных пространствах. Так, петрифицированный первичный очаг превра-



щается в оссифицированный. Такой заживший первичный очаг называют очагом Гона, по имени чешского патологоанатома описавшего его впервые.

На месте туберкулезного лимфангита фиброзный тяж. Заживление в лимфатических узлах происходит так же, как и в легочном очаге. Однако, в связи с большими размерами поражения в лимфатических узлах оно протекает медленнее, чем в легочном очаге. Очаг казеоза в лимфатическом узле постепенно обезвоживается, обызвествляется и окостеневаает.

Обызвествленные очаги в легких обнаруживаются у многих практически здоровых людей. Таким образом, попадание туберкулезных микобактерий в организм человека ведет не только к заболеванию, но и к инфицированию, которое может оказать благоприятное влияние на становление иммунитета и предупреждение нового заражения. Доказано, что противотуберкулезный иммунитет является инфекционным, нестерильным, т.е. он осуществляется в организме при наличии слабовирулентных микобактерий, которые могут проявлять свою жизнедеятельность при ослаблении защитных сил организма. В кишечнике на месте первичной туберкулезной язвы при заживлении образуется рубец, а в лимфатических узлах – петрификаты.

Прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса. Оно проявляется в 4 формах: гематогенной, лимфогенной (лимфожелезистой), росте первичного аффекта и смешанной. Гематогенная форма прогрессирования (генерализация) при первичном туберкулезе развивается в связи с ранним попаданием микобактерий в кровь (диссеминация) из первичного аффекта или из казеозно-измененных лимфатических узлов. Микобактерий оседают в различных органах и вызывают образование в них бугорков размером от милиарных (просовидных) – милиарный туберкулез до крупных очагов величиной с горошину и более. В связи с этим различают милиарную и крупноочаговую формы гематогенной генерализации. Термин «милиарный» отражает точечный характер повреждений. Эти маленькие желтовато-белые очажки напоминают просынные зерна. Если микробы проникают в *a. pulmonalis*, то милиарная диссеминация может быть ограничена легкими, так как они будут блокированы в альвеолярных капиллярах. Если бактерий слишком много и они преодолевают легочные капилляры или казеозному некрозу подвергается *v. pulmonalis*, происходит системное обсеменение.

Милиарные очажки в этих случаях могут образовываться в любом органе. Однако хорошо известно, что некоторые ткани чрезвычайно устойчивы к туберкулезной инфекции и очень редко можно наблюдать развитие бугорков в сердце, гладких мышцах, щитовидной и поджелудочной железе. Предпочтительная локализация милиарных повреждений – костный мозг, глазное дно, лимфатические узлы, печень, селезенка, почки, надпочечники, простата, семенные пузырьки, фаллопиевы трубы, эндометрий и оболочки головного мозга. Особенно опасно высыпание милиарных туберкулезных бугорков в мягких мозговых оболочках с развитием туберкулезного лептоменингита. Иногда при гематогенной генерализации появляются единичные разной величины отсеы в различные органы, в том числе в верхушки обоих легких (очаги Симона), которые спустя много лет после затихания первичной инфекции дают начало туберкулезному поражению в месте

локализации этого очага отсева. Лимфогенная (лимфожелезистая) форма прогрессирования (генерализации) при первичном туберкулезе проявляется вовлечением в процесс специфического воспаления бронхиальных, бифуркационных, околотрахеальных, над- и подключичных, шейных и других лимфатических узлов.

Особенно большое значение в клинике приобретает туберкулезный бронхоаденит. В тех случаях, когда пакеты лимфатических узлов напоминают опухоль, говорят об опухолевидном бронхоадените. При этом казеозно-измененные увеличенные лимфатические узлы сдавливают просветы бронхов, что ведет к развитию очагов ателектаза легких и пневмонии. При первичном туберкулезе кишечника лимфогенная (лимфожелезистая) генерализация ведет к увеличению всех групп мезентериальных лимфатических узлов. Развивается туберкулезный мезаденит, который может доминировать в клинической картине заболевания. Рост первичного аффекта – наиболее тяжелая форма прогрессирования первичного туберкулеза. При ней наступает казеозный некроз зоны перифокального воспаления, вокруг первичного аффекта образуются свежие участки экссудативного воспаления, подвергающиеся омертвлению и сливающимися между собой. Первичный очаг из ацинозного превращается в лобулярный, затем в сливной лобулярный, сегментарный лобарный – возникает лобарная казеозная пневмония. Это самая тяжелая форма первичного туберкулеза, быстро заканчивающаяся гибелью больного. В прошлом такую форму называли "скоротечная чахотка". Иногда первичный очаг лобулярной или сегментарной казеозной пневмонии расплавляется и на его месте образуется первичная легочная каверна. Процесс принимает хроническое течение, развивается первичная легочная чахотка, напоминающая вторичный фиброзно-кавернозный туберкулез, но отличающаяся от него наличием казеозного бронхоаденита.

Первичный туберкулезный аффект в кишечнике растет за счет увеличения размеров туберкулезной язвы обычно в области слепой кишки. Появляются ограниченный туберкулезный перитонит, спайки, пакеты казеозно-измененных илеоцекальных лимфатических узлов. Образуется плотный конгломерат тканей, который клинически иногда принимается за опухоль (опухолевидный первичный кишечный туберкулез). Процесс имеет обычно хроническое течение.

Смешанная форма прогрессирования при первичном туберкулезе наблюдается при ослаблении организма после перенесенных острых инфекций, например, кори, при авитаминозах, голодании и т.д. В таких случаях обнаруживаются крупный первичный аффект, казеозный бронхоаденит, нередко осложненный расплавлением некротических масс и образованием свищей. В легких и во внутренних органах видны многочисленные туберкулезные воспалительные очаги.

**Исходы** прогрессирующего первичного туберкулеза различны. В неблагоприятных случаях смерть больного наступает от интоксикации (при генерализации процесса) и туберкулезного менингита. При благоприятном течении заболевания и применении эффективных лекарственных препаратов прогрессирование первичного туберкулеза может быть приостановлено, удастся перевести экссудативную реакцию в продуктивную, вызвать инкапсуляцию и обызвествление очагов первичного комплекса, рубцевание его отсевов.

**Хроническое течение** (хронически текущий первичный туберкулез). Возникает, прежде всего, в тех случаях, когда при зажившем первичном аффекте воспалительный специфический процесс в лимфожелезистом компоненте первичного комплекса принимает медленно прогрессирующее течение с чередованием вспышек и затиханий. При этом наступает сенсбилизация организма – повышается его чувствительность ко всякого рода неспецифическим воздействиям. Повышенная реактивность организма клинически выявляется кожными туберкулиновыми пробами и появлением в тканях и органах *параспецифических изменений*, под которыми понимают различные мезенхимальные клеточные реакции в виде диффузной или узелковой пролиферации лимфоцитов и макрофагов, гиперпластических процессов в кроветворной ткани, фибриноидных изменений соединительной ткани и стенок артериол в органах, диспротеиноз, иногда развитие амилоидоза. О хронически текущем первичном туберкулезе говорят также тогда, когда образуется первичная легочная каверна и развивается первичная легочная чахотка.

**Гематогенный туберкулез** объединяет ряд проявлений заболевания, возникающего и развивающегося в организме человека через значительный срок после перенесенной первичной инфекции. Его еще обозначают как послепервичный туберкулез. В этих случаях речь идет о людях, клинически выздоровевших от первичного туберкулеза, но сохранивших повышенную чувствительность к туберкулину и выработавших значительный иммунитет к туберкулезной микобактерии. Гематогенный туберкулез возникает у тех больных, у которых первичная инфекция оставила изменения в виде очагов отсевов в различные органы или не вполне заживших фокусов в лимфатических узлах. Эти очаги долгое время могут оставаться латентными, их обострение происходит под влиянием каких-либо неблагоприятных факторов при наличии повышенной реактивности. Поэтому при гематогенном туберкулезе преобладает продуктивная тканевая реакция (туберкулезный бугорок), выражена склонность к гематогенной генерализации, которая ведет к поражению различных органов и тканей.

**Выделяют три разновидности гематогенного туберкулеза:**

- генерализованный гематогенный туберкулез;
- гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких;
- гематогенный туберкулез с преимущественными внелегочными поражениями.

**Генерализованный гематогенный туберкулез.**

Встречается редко, представляет собой наиболее тяжелую форму заболевания с равномерным высыпанием во многих органах туберкулезных бугорков. В одних случаях во всех органах формируются некротические очажки без пролиферативной или со слабовыраженной экссудативной реакцией (так называемый некротический вид генерализованного туберкулеза).

Это острейший туберкулезный сепсис. В других случаях во всех органах появляются мелкие милиарные продуктивные бугорки. Эту форму обозначают как острый диссеминированный милиарный туберкулез. Она часто заканчивается

менингитом. Наконец, в некоторых случаях наблюдается острый диссеминированный крупноочаговый туберкулез, который встречается обычно у ослабленных больных и характеризуется образованием в разных органах крупных (диаметром до 1 см) туберкулезных очагов.

В каждом случае генерализованного гематогенного туберкулеза необходимо найти очаг, являющийся источником обсеменения; обычно им оказывается не вполне заживший очаг периода первичной инфекции в лимфатическом узле, половых органах, костной системе и т.д.

**Гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких.** В других органах туберкулезные бугорки могут отсутствовать или быть единичными. При наличии в легких множества мелких милиарных бугорков говорят о милиарном туберкулезе легких, который по течению может быть как острым, так и хроническим. При остром милиарном туберкулезе легкие бывают вздутыми, пушистыми, в них, как песчинки, прощупываются мелкие бугорки, которых особенно много в верхних их сегментах. Нередко эта форма туберкулеза заканчивается менингитом. При хроническом милиарном туберкулезе возможно рубцевание бугорков и развитие стойкой эмфиземы легких, в связи с чем усиливается нагрузка на сердце и наблюдается гипертрофия правого желудочка (легочное сердце). Кроме того, выделяют хронический крупноочаговый, или гематогенно-диссеминированный туберкулез легких, который встречается у взрослых людей. Для него характерны преимущественно кортико-плевральная локализация очагов в обоих легких и продуктивная тканевая реакция, развитие сетчатого пневмосклероза, эмфиземы, легочного сердца и наличие внелегочного туберкулезного очага.

**Гематогенный туберкулез с преимущественными внелегочными поражениями.** Развивается из очагов отсевов, занесенных в тот или иной орган гематогенным путем в периоде первичной инфекции. Поражаются преимущественно кости скелета (костно-суставной туберкулез) и мочеполовая система (туберкулез почек, половых органов), кожа и другие органы.

**Туберкулез костей и суставов** встречается чаще у детей, реже у взрослых. Развивается из очагов отсевов в костном мозге (туберкулезный остеомиелит). Излюбленной локализацией являются тела позвонков (туберкулезный спондилит), эпифизы костей, образующих тазобедренный (туберкулезный коксит) и коленный (туберкулезный гонит) суставы. Диафизы поражаются редко. Синовиальные оболочки вовлекаются в процесс вторично при переходе его с эпифиза кости на ткани сустава. Наиболее опасными при туберкулезе костей и суставов являются образование секвестров. Секвестры - это участки омертвения кости. Происходит разрушение тел позвонков с образованием горба. Может наблюдаться деформация суставов. С кости специфический процесс распространяется на прилежащие к суставам мягкие ткани, что ведет к появлению натечных ("холодных") абсцессов и свищей.

**Туберкулез почек** бывает обычно односторонним, чаще проявляется у молодых людей в период полового созревания, а также в пожилом возрасте. Ранние очаги возникают в корковом слое, при прогрессировании процесса они появляются и в сосочках пирамид; здесь начинается деструктивный процесс с образованием полостей. Вне каверн интерстиций почечной ткани инфильтрирован лимфоцитами, гистиоцитами с примесью эпителиоидных клеток – хронический интерстициальный нефрит. Закрытие просвета мочеточника казеозными массами приводит к развитию пионефроза. Постепенно специфический воспалительный процесс переходит на мочевыводящие пути, мочевой пузырь, предстательную железу, придаток яичка. У женщин поражаются слизистая оболочка матки, трубы, редко яичники. При гематогенном туберкулезе поражаются также эндокринные железы, ЦНС, печень, серозные оболочки. Соответственно в клинике возможны осложнения обусловленные туберкулезным процессом этих органов. Знания морфологического субстрата этих осложнений помогают клиницисту в их диагностике. Например, при туберкулезе надпочечников может изменяться цвет кожи. Поскольку нарушен обмен меланина, кожа приобретает характерный вид, обозначаемый как "бронзовый загар".

**Вторичный туберкулез.** Эту фазу туберкулезной инфекции нередко называют "взрослый" или "реинфекционный" туберкулез. Однако его можно наблюдать у детей и, что важнее, первичный туберкулез может развиваться у взрослых чаще, чем постпервичный. Реинфекция – термин неподходящий, так как большинство случаев вторичного туберкулеза являются реактивацией асимптомной первичной инфекции. Чтобы быть точным, вторичный туберкулез это та фаза туберкулезной инфекции, которая вновь появляется у лиц, преимущественно сенсibilизированных, носителей туберкулезных бацилл экзо- или эндогенного происхождения. Эта инфекция чаще развивается в организме взрослого человека, перенесшего ранее первичную инфекцию, которая обеспечила ему относительный иммунитет, но не оградила от возможности повторного заболевания.

**Для него характерны:**

- избирательно легочная локализация процесса;
- контактное и интраканаликулярное (бронхиальное дерево, желудочно-кишечный тракт) распространение;
- смена клинико-морфологических форм, которые являются фазами туберкулезного процесса легких.

В отношении происхождения вторичного туберкулеза существуют две теории:

- 1) экзогенного происхождения, т.е. нового заражения
- 2) эндогенного происхождения.

Тот факт, что анатомические находки позволяют проследить длинную цепь событий, начиная от очагов первичной инфекции до образования свежих очагов реинфектов, позволяет большинству исследователей присоединиться к теории их эндогенного происхождения.

Патологическая анатомия. Различают 8 форм вторичного туберкулеза, каждая из которых представляет собой дальнейшее развитие предшествующей ей

формы. В связи с этим формы вторичного туберкулеза являются одновременно и фазами его развития.

**Различают следующие формы вторичного туберкулеза:**

1. острый очаговый;
2. фиброзно-очаговый;
3. инфильтративный;
4. туберкулома;
5. казеозная пневмония;
6. острый кавернозный;
7. фиброзно-кавернозный;
8. цирротический.

**Острый очаговый туберкулез** морфологически характеризуется наличием в I и II сегментах правого (реже левого) легкого одного или двух воспалительных очагов. Они получили название очагов Абрикосова. Гораздо реже, особенно у раненых, вторичный туберкулез может локализоваться в области корня легкого. Верхушечные очажки (самые маленькие) в диаметре от 1 до 3 мм, обычно расположены в 1 или 2 см от плевры. У сенсibilизированных больных фагоцитоз и разрушение макрофагами микробов происходит быстро, однако лимфангит развивается значительно реже, чем при первичном аффекте. Чаще такие повреждения остаются локальными, они склонны к быстро развивающему казеозному некрозу с последующим фиброзированием при относительно благоприятном исходе. Начальные проявления вторичного туберкулеза состоят из специфического эндо-, мезо- или внутридолькового панбронхита. Микроскопически возникает продуктивная воспалительная реакция с формированием типичных туберкулезных бугорков. При прогрессировании специфический процесс по бронхиолам переходит на легочную паренхиму, вследствие чего развивается ацинозная или лобулярная творожистая бронхопневмония, вокруг которой быстро формируется вал эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных и гигантских клеток Пирогова-Лангханса. В лимфатических узлах корня легкого развивается реактивный неспецифический процесс. Процесс может также распространиться на плевру (фибринозный плеврит) с последующим фиброзом и развитием спаек. При своевременном лечении процесс затихает, экссудативная тканевая реакция сменяется продуктивной, очаги казеозного некроза инкапсулируются и петрифицируются и процесс на этом может закончиться.

**Фиброзно-очаговый туберкулез** представляет собой фазу течения острого очагового туберкулеза, когда после периода затихания болезни процесс вспыхивает вновь. При заживлении этих туберкулезных очагов происходит их петрификация. Такие петрифицированные очаги называют ашофф-пулевские очаги по имени немецких ученых Л. Ашоффа и Х. Пуля, впервые их описавших. При обострении процесса возникают ацинозные, лобулярные очаги казеозной пневмонии, которые снова инкапсулируются. Однако склонность к обострению сохраняется. Процесс остается односторонним, не выходит за пределы I и II сегментов.

**Инфильтративный туберкулез** развивается при прогрессировании острого очагового или обострении фиброзно-очагового туберкулеза, причем экссудативные изменения вокруг казеозных очагов выходят за пределы доли и даже сег-

мента. Перифокальное воспаление преобладает над казеозными изменениями, которые могут быть незначительными. Неспецифическое перифокальное воспаление может рассасываться, и тогда в период заживления остаются только один или два нерассосавшихся небольших казеозных очага, которые в дальнейшем инкапсулируются, и заболевание снова приобретает характер фиброзно-очагового туберкулеза.

**Туберкулома** – форма вторичного туберкулеза, возникающая как своеобразная фаза эволюции инфильтративного туберкулеза, когда перифокальное воспаление рассасывается и остается очаг творожистого некроза, окруженный капсулой. Туберкулома достигает 2-5 см в диаметре, расположена в I или II сегменте, чаще справа. Нередко при рентгенологическом обследовании вследствие довольно хорошо очерченных границ ее ошибочно принимают за периферический рак легкого.

**Казеозная пневмония** обычно наблюдается при прогрессировании инфильтративного туберкулеза, в результате чего казеозные изменения начинают преобладать над перифокальными. Образуются ацинозные, лобулярные, сегментарные и долевы казеозно-пневмонические очаги. Казеозная пневмония нередко возникает в терминальном периоде любой формы туберкулеза, чему способствует ослабление защитных сил организма. Легкое при казеозной пневмонии увеличено, плотное, на разрезе желто-серой окраски. Эта пневмония сочетается с фибринозным плевритом.

**Острый кавернозный туберкулез** – форма вторичного туберкулеза, для которой характерно быстрое образование полости распада, а затем каверны на месте очага-инфильтрата или туберкуломы. Полость распада возникает в результате гнойного расплавления и разжижения казеозных масс, которые с микобактериями выделяются вместе с мокротой. Это создает большую опасность бронхогенного обсеменения легких, а также выделения микобактерий в окружающую среду. Образующаяся при этом каверна локализуется обычно в I или II сегменте (на месте очагов, из которых она развилась), имеет овальную или округлую форму, диаметром 2-5 см, сообщается с просветом сегментарного бронха. Стенка каверны неоднородна: внутренний слой ее состоит из казеозных масс, наружный – из уплотненной в результате воспаления легочной ткани.

Фиброзно-кавернозный туберкулез возникает из острого кавернозного туберкулеза в тех случаях, когда процесс принимает хроническое течение. Стенка каверны плотная и имеет три слоя: внутренний – пиогенный, богатый распадающимися лейкоцитами; средний – слой туберкулезной грануляционной ткани; наружный – представлен плотной волокнистой соединительной тканью. Внутренняя поверхность неровная, представляет собой облитерированный бронх или тромбированный сосуд с очагами некроза. Изменения более выражены в одном, чаще в правом, легком. Каверна может занимать один или оба сегмента. По соседству выявляются бронхоэктазы. Процесс постепенно распространяется в апикокаудальном направлении, спускается с верхних сегментов на нижние как по продолжению, так и по бронхам, занимая все новые участки легкого. Поэтому наиболее старые изменения при фиброзно-кавернозном туберкулезе наблюдаются в

верхних отделах легких, а наиболее свежие – в нижних. С течением времени процесс переходит по бронхам на противоположное легкое.

**Цирротический туберкулез** рассматривается как вариант развития фиброзно-кавернозного туберкулеза. Каверны подвергаются рубцеванию и на месте зажившей каверны образуется линейный рубец. В плевре формируются плотные сращения.

### 3. ОСЛОЖНЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

При первичном туберкулезе могут развиваться туберкулезный менингит, плеврит, перикардит, перитонит. При костном туберкулезе наблюдаются секвестры, деформации, поражение мягких тканей, абсцессы и свищи. При вторичном легочном туберкулезе может развиваться специфическое поражение бронхов, трахеи, гортани, полости рта, кишечника. Гематогенное распространение отмечается редко, оно возможно в терминальном периоде болезни и при иммунодефицитных состояниях. В этих случаях находят туберкулезный менингит, органические внелегочные и другие поражения. Обычно при вторичном туберкулезе наибольшее число осложнений связано с каверной: кровотечения, прорыв содержимого каверны в плевральную полость, что приводит к пневмотораксу и гнойному плевриту (эмпиема плевры). В связи с длительным течением заболевания любая форма хронического туберкулеза может осложниться амилоидозом (особенно часто он наблюдается при фиброзно-кавернозном и костно-суставном туберкулезе).

#### ***Причина смерти больных легочным туберкулезом:***

- легочно-сердечная недостаточность;
- легочное кровотечение;
- вторичный амилоидоз (уремия).

#### **Патоморфоз туберкулеза.**

За последние годы клиническая и морфологическая картина туберкулеза во всех странах значительно изменилась. Изменения обусловлены, главным образом, индуцированным патоморфозом. Его составляющими являются особенности эпидемиологии, клиники и патологоанатомических проявлений.

К основным эпидемиологическим особенностям туберкулеза в современных условиях следует отнести негативную динамику эпидемиологических показателей, повышение роли экзогенной инфекции при увеличении резервуара инфекций, рост эпидемиологического значения групп риска в отношении заболеваемости туберкулезом и особенности микобактерий туберкулеза, рост частоты первичной и вторичной лекарственной устойчивости и частоты микробных ассоциаций.

**Клинические проявления туберкулеза** отличают рост острых, деструктивных и распространенных форм, снижение эффективности терапии, изменение структуры его контингентов и форм, рост частоты хронических сопутствующих заболеваний, в том числе токсикоманий. Среди патологоанатомических особенностей туберкулеза следует выделить преобладание среди тканевых реакций экссу-



дательных и некротических, протекающих на основе гиперчувствительности немедленного типа, неполноценность репаративных процессов, как правило, на фоне иммунодефицита. Ведущим в танатогенезе туберкулеза является прогрессирование специфического процесса. Отмечается роль ятрогенной патологии, связанной с осложнениями специфической противотуберкулезной вакцинации (БЦЖ) в виде язв, абсцессов, лимфаденитов, оститов, генерализации вакцинной инфекции. Кроме того, в условиях общего увеличения числа гранулематозных заболеваний возрастают дифференциально-диагностические трудности.

### **Определения**

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

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

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 микобактерий туберкулеза к любому(ым) противотуберкулезному(ым) препарату(ам).

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 микобактерий туберкулеза к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом тестирования лекарственной чувствительности.

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.

#### 4. 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).

- Дети и подростки с положительными реакциями на диагностические тесты.

2. Дообследование в ПМСП:

2.1. 3-кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).

2.2. Обзорная рентгенография органов грудной клетки.

2.3. Общеклинический анализ крови.

3. Обследование в учреждениях противотуберкулезной службы (ПТС).

##### **Обязательный диагностический минимум (ОДМ):**

Рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая.

Линейная томография.

Микробиологические исследования, включающие:

– исследование двух образцов диагностического материала методами микроскопии, ПЦР, посева на жидкие и/или плотные питательные среды;

– идентификация культур, выросших на питательных средах;

– определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) классическими микробиологическими и молекулярно-генетическими методами (МГМ).

Диаскинтест детям и подросткам

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

Неинвазивные

Допускается (при необходимости) увеличение кратности микробиологического исследования мокроты.

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

Инвазивные (по показаниям) с цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием диагностического материала (микроскопия, ПЦР, посев, определение ЛЧ микробиологическими и молекулярно-генетическими методами)

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

Трансторакальная аспирационная биопсия легкого.

Пункционная биопсия плевры.

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

### **Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания:**

Дообследование в ПТС:

- повторное исследование мокроты
- определение ЛЧ
- двукратное исследование мокроты (микроскопия, ПЦР, посев на жидкие и/или плотные среды) в учреждениях ПТС

- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

МБТ+

ПЦР+

МБТ-

ПЦР-

Рентгенологические признаки затемнений долевого, сегментарного и субсегментарного характера и клинические признаки пневмонии

Рентгенологические признаки диссеминации, округлого образования, полостного образования, увеличение внутригрудных лимфоузлов, плевриты

Лечение антибиотиками за исключением рифампицина, фторхинолонов, аминогликозидов в течение 2х недель

Рентгенологический и микробиологический контроль

Есть эффект

Нет эффекта

Туберкулез исключен

Повторное микробиологическое и рентгенологическое исследование

Инструментальные исследования для морфологической и микроскопической верификации диагноза: УЗИ, КТ, бронхоскопия с биопсией, БАС, торакоскопические операции

МБТ- ПЦР+

МБТ+ ПЦР-

Исключить микобактериоз

Рентгенологические изменения на ФГ, подозрительные на туберкулез

Пациенты с жалобами:

- на кашель более 3х недель,
- кровохарканье,
- субфебрилитет более 2х недель или изменения в легких на ФОГ

### **Этапы и методы лабораторной диагностики**

Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, собранном до начала химиотерапии

С этой целью рекомендуется использовать следующие методы, обеспечивающие возможно быстрое получение результатов:

- люминесцентная/LED микроскопия;

- микроскопическое исследование методом Циля-Нильсена;
- молекулярно-генетические методы (ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая технология, картриджная технология).

При отрицательном результате исследований мокроты методами микроскопии и ПЦР у лиц с подозрением на туберкулез органов дыхания необходимо многократное повторение исследований с использованием раздражающих ингаляций.

Одновременно, для выделения культуры микобактерий, необходимо провести посев диагностического материала на жидкие и/или плотные питательные среды.	Посев диагностического материала на жидкие среды настоятельно рекомендуется
--	---

Результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным).

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «Туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

## 2. Дифференциация МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)

Рекомендуется использовать следующие методы:

- учет культуральных особенностей (скорость роста, пигментообразование); биохимические тесты;

- микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нильсену;

- молекулярные (иммунохроматографический тест, ПЦР на ДНК МБТ, ПЦР на ДНК НТМБ, ДНК-стриповая технология, протеомный масс-спектрометрический анализ).

При культивировании на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию неспецифической микрофлорой (посев на кровяной агар).

## 3. Определение лекарственной чувствительности возбудителя

Для определения ЛЧ МБТ рекомендуется использовать следующие методы:

- Фенотипические методы – культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов:

- метод пропорций на жидких питательных средах в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов;

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена;

- нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием

С целью подтверждения результатов скрининговых исследований и обоснования назначения режима лечения в соответствии с лекарственной чувствительностью возбудителя используют культуральные методы определения ЛЧ МБТ к максимально широкому спектру противотуберкулезных препаратов по следующей схеме:	Определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, амикацину или канамицину, офлоксацину настоятельно рекомендуется
--	---

*1-й образец:* люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 2 (или 1) пробирки с плотными питательными средами либо (при наличии показаний) на 1 пробирку с жидкой и 1 пробирку с плотной питательными средами;

*2-й образец:* люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 2 (или 1) пробирки с плотными питательными средами.

При этом рекомендуется следующая частота обследований: при химиотерапии по I, II и III стандартным режимам микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят со 2 месяца лечения, затем – не реже 1 раза в месяц, не менее чем из 2-х образцов.

При химиотерапии по IV режиму микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу 2-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение двух последовательных месяцев, в фазе продолжения лечения те же исследования проводят каждые 3 месяца, и по завершении лечения – не менее чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет.

При химиотерапии по V режиму микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу 3-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4 последовательных месяцев, в фазе продолжения лечения те же исследования проводят каждые 3 месяца, и по завершении лечения – не менее чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет.

В интенсивной фазе химиотерапии определение ЛЧ МБТ проводят после 2-го месяца лечения ежемесячно при лечении по I, II и III режимам, после 2-го, 4-го и 6-го месяцев – при лечении по IV режиму и после 3-го и 6-го месяцев – по V режиму. В фазе продолжения лечения определение ЛЧ МБТ проводят при обнаружении МБТ любым методом с использованием ускоренных тестов на ЛЧ. При химиотерапии по II, IV и V режимам повторные определения ЛЧ проводят только к тем ПТП, к которым МБТ ранее были чувствительны.

При наличии у больного признаков неэффективной химиотерапии и сохранении бактериовыделения по окончании интенсивной фазы химиотерапии рекомендуется, помимо исследований, проводимых традиционными методами (микроскопия и посев на плотные среды), выполнить повторные культуральные исследования на жидких средах с тестированием ЛЧ ко всем ПТП, а также использовать МГМ для быстрого определения ЛУ МБТ с целью своевременной коррекции химиотерапии в случае формирования приобретенной ЛУ.

### ***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 коллапсотерапии, 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.

## **5. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

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

Препараты, применяемые в лечении туберкулеза, подразделяются на противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями) – изониазид, рифампицин, рифарифабутин, 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, бедаквилин и препараты 3-го ряда – другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в осо-

бых ситуациях – линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.

### **Режимы химиотерапии**

**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.

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

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

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Выбор режима осуществляется с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из данных 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 туберкулезом, 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.
- Дети с остро прогрессирующими формами туберкулеза из контакта с больными, ранее получавшие химиотерапию.

#### **Риск МЛУ имеют:**

- Заболевшие из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано).
- Пациенты, ранее получавшие два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза.
- Пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациентов была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину.
- Пациенты с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 90 суточных доз контролируемого лечения по I или III стандартным режимам (без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя), если принято не менее 90 доз, лечение проводилось под строгим контролем, отсут-

ствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и обеспечена приверженность пациента к лечению.

- Пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса при проведении контролируемого лечения по I или III режимам (без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя).

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I/III – при лекарственной чувствительности, II – при монорезистентности к H или полирезистентности, IV – при МЛУ, V – при ШЛУ ТБ.

### 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 5**H R E
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq*** Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx [Lfx] 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).

\*\*\*Bq назначается на 6 месяцев.

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.

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

- при установленной 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.

- при установленной 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.

**В фазе продолжения терапии по I режиму химиотерапии назначается:**

**Изониазид и рифампицин** – впервые выявленным пациентам с подтвержденной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину и ограниченными формами туберкулёза, положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии.

**Изониазид, рифампицин и этамбутол** – впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза и/или замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и пациентам, ранее получавшим лечение, вне зависимости от распространенности процесса.

При противопоказаниях к назначению этамбутола последний заменяется на пипразинамид.

Длительность фазы продолжения лечения по I режиму химиотерапии составляет:

- 4 месяца (не менее 120 суточных доз) – у впервые выявленных больных туберкулёзом.

- 5 месяцев (не менее 150 суточных доз) – у пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» и «Прочие случаи повторного лечения».

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

При сохранении или появлении бактериовыделения и/или при наличии отрицательной клинико-рентгенологической динамики туберкулёзного процесса необходимо повторить исследование по определению лекарственной чувствительности возбудителя МГМ и/или культуральным методом на жидких средах и по его результатам принять решение о продолжении или изменении режима химиотерапии.

При отсутствии данных определения лекарственной чувствительности возбудителя и высоком риске МЛУ назначается IV стандартный режим химиотерапии.

При выявлении ЛУ возбудителя проводится коррекция химиотерапии в соответствии с индивидуальными данными о лекарственной чувствительности микобактерий вне зависимости от длительности лечения по I режиму:

При выявлении ЛУ возбудителя проводится коррекция химиотерапии в соответствии с индивидуальными данными о лекарственной чувствительности микобактерий:

- при ЛУ к изониазиду и сохранении лекарственной чувствительности к R – 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, одному из фторхинолонов и одному из аиногликозидов или полипептиду – по V режиму химиотерапии.

<p><b>Второй (II) режим химиотерапии</b> 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</p>	<p>Второй (II) режим химиотерапии назначается только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального или 2-кратными результатами молекулярно-генетического методов (МГМ)</p>
<p>D</p>	<p>Второй (II) режим не назначается в случаях расхождения данных различных методов определения лекарственной чувствительности/устойчивости по рифампицину</p>

Продолжения терапии составляет 6 месяцев (не менее 180 суточных доз).

При устойчивости к изониазиду и одному или более препаратам 2-го ряда (фторхинолону, аиногликозиду/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.

**Третий (III) режим химиотерапии** (режим химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ) назначают пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания, без бактериовыделения и 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. Продолжительность фазы интенсивной терапии при III режиме химиотерапии составляет:

- 2 месяца (не менее 60 суточных доз) – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

- 3 месяца (не менее 90 суточных доз) – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

Продолжительность фазы интенсивной терапии решением ВК продлевается до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулёзом при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз противотуберкулёзных препаратов.

**В фазе продолжения терапии назначают:**

2 препарата 1-го ряда: изониазид, рифампицин – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

3 препарата 1-го ряда: изониазид, рифампицин, этамбутол – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

Продолжительность фазы интенсивной терапии при III режиме химиотерапии составляет:

• 4 месяца (не менее 120 суточных доз) – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

• 5 месяцев (не менее 150 суточных доз) – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

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.

Для контроля за проведением химиотерапии больных по I, II, III режимам химиотерапии заводится Контрольная карта лечения по форме согласно приложениям 2, 3.

Четвертый и пятый режимы химиотерапии для больных МЛУ и ШЛУ ТБ подробно описаны 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».

## 6. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

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

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

### *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.

## 7. 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 эффекта 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 I и III режимов 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 чувствительного 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 2ТЕ РРД-Л 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, сульфат, салицилаты висмута.

**Судорожные состояния.** Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, необходимо с осторожностью назначать 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).** Необходимы снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 г и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг.

## **8. ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

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

- Иммуностимулирующие препараты, разрешенные к использованию при туберкулезе.

- Дезинтоксикационные.
- Противовоспалительные.
- Десенсибилизирующие.
- Антиоксидантные.
- Антигипоксантные.
- Витаминные препараты.

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

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



## 9. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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, применения диагностических методов для оценки имеющихся соответствующих нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической 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 фиброобразования, обмена коллагена, антиоксидантной системы защиты организма:

Методы оценки: биохимические исследования (показатели обмена коллагеновых белков в плазме крови, белково- и пептидносвязанный оксипролин, гексуроновые 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.

## **10. ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

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

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

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 микобактерий туберкулёза к любому(ым) противотуберкулёзному(ым) препарату(ам).

**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 микобактерий туберкулеза к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом тестирования лекарственной чувствительности.

**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, стрющими МЛУ ТБ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, пациенты из социально дезадаптированных групп высокого риска.

#### **Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания**

Процесс диагностики включает несколько этапов:

- 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).

- Дети и подростки с положительными реакциями на диагностические тесты.

#### **Дообследование в ПМСП:**

- 3-кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).

- Обзорная рентгенография органов грудной клетки.

- Общеклинический анализ крови.

#### **Обследование в учреждениях противотуберкулезной службы (ПТС).**

#### **Обязательный диагностический минимум (ОДМ):**

- Рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая.

- Линейная томография.

Микробиологические исследования, включающие:

– исследование двух образцов диагностического материала методами микроскопии, ПЦР, посева на жидкие и/или плотные питательные среды;

– идентификация культур, выросших на питательных средах;

– определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) классическими микробиологическими и молекулярно-генетическими методами (МГМ).

## 11. ДИАСКИНТЕСТ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ

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

### **Неинвазивные**

- Допускается (при необходимости) увеличение кратности микробиологического исследования мокроты.

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

**Инвазивные** (по показаниям) с цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием диагностического материала (микроскопия, ПЦР, посев, определение ЛЧ микробиологическим и молекулярно-генетическими методами).

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

Трансторакальная аспирационная биопсия легкого.

- Пункционная биопсия плевры.

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

- Двукратное исследование мокроты (микроскопия, ПЦР, посев на жидкие и/или плотные среды) в учреждениях ПТС

- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

МБТ+

ПЦР+

МБТ-

ПЦР-

Рентгенологические признаки затемнений долевого, сегментарного и субсегментарного характера и клинические признаки пневмонии

Рентгенологические признаки диссеминации, округлого образования, полостного образования, увеличение внутригрудных лимфоузлов, плевриты

Лечение антибиотиками за исключением рифампицина, фторхинолонов, аминогликозидов в течение 2-х недель

Рентгенологический и микробиологический контроль

Есть эффект Нет эффекта

Туберкулез исключен

Повторное микробиологическое и рентгенологическое исследование.

Инструментальные исследования для морфологической и микроскопической верификации диагноза: УЗИ, КТ, бронхоскопия с биопсией, БАС, торакоскопические операции

МБТ-

ПЦР+

МБТ+

ПЦР-

Исключить микобактериоз

Рентгенологические изменения на ФГ, подозрительные на туберкулез.

Пациенты с жалобами: на кашель более 3-х недель, кровохарканье, субфебрилитет более 2-х недель и изменения в легких на ФОГ.

Дообследование в ПТС:

- повторное исследование мокроты
- определение ЛЧ, КТ.

### **Этапы и методы лабораторной диагностики**

Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

Выявление возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, собранном до начала химиотерапии.

С этой целью рекомендуется использовать следующие методы, обеспечивающие возможно быстрое получение результатов:

- люминесцентная/LED микроскопия;
- микроскопическое исследование методом Циля-Нильсена;
- молекулярно-генетические методы (ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая технология, картриджная технология).

При отрицательном результате исследований мокроты методами микроскопии и ПЦР у лиц подозрением на туберкулез органов дыхания необходимо многократное повторение исследований с использованием раздражающих ингаляций.

Одновременно, для выделения культуры микобактерий, необходимо провести посев диагностического материала на жидкие и/или плотные питательные среды. Посев диагностического материала на жидкие среды настоятельно рекомендуется. Для выявления возбудителя туберкулеза рекомендуется проводить анализ двух образцов диагностического материала, собранных до начала лечения, по следующей схеме:

1-й образец: люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой питательной средой (для культивирования в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов) и параллельно на 1 пробирку с плотной питательной средой, ПЦР-исследование для обнаружения ДНК МБТ.

2-й образец: люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой средой и на 1 пробирку с плотной средой либо (при ограниченных ресурсах) на 2 пробирки с разными по составу плотными питательными средами, ПЦР-исследование для обнаружения ДНК.

МБТ (при ограниченных ресурсах рекомендуется проводить по показаниям в случае, если первый результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным).

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «Туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

Дифференциация МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)

Рекомендуется использовать следующие методы:

- учет культуральных особенностей (скорость роста, пигментообразование);
- биохимические тесты;

- микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нильсену;
- молекулярные (иммунохроматографический тест, ПЦР на ДНК МБТ, ПЦР на ДНК НТМБ, ДНК-стриповая технология, протеомный масс-спектрометрический анализ).

При культивировании на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию неспецифической микрофлорой (посев на кровяной агар).

3. Определение лекарственной чувствительности возбудителя. Для определения ЛЧ МБТ рекомендуется использовать следующие методы:

- фенотипические методы – культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов:

- метод пропорций на жидких питательных средах в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов;

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена;

- нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием реактива Грисса.

Перед началом лечения назначить культуральное исследование (посев) мокроты или другого диагностического материала с последующим определением лекарственной чувствительности МБТ на жидких и плотных питательных средах

- Генотипические методы – выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным ПТП:

- ПЦР в режиме реального времени;

- ДНК-стриповая технология;

- биочиповая технология;

- картриджная технология (только к рифампицину).

Для определения ЛЧ НТМБ рекомендуется использовать метод определения минимальных ингибирующих концентраций препаратов (в том числе - антибактериальных препаратов широкого спектра действия и ПТП), при культивировании НТМБ в жидкой питательной среде. На диагностическом этапе (до назначения режима лечения) определение ЛЧ МБТ проводят в виде скрининга по выявлению генетических маркеров устойчивости к препаратам, определяющим режимы лечения (рифампицин, изониазид, фторхинолоны, другие ПТП), с параллельной верификацией результатов ЛЧ МБТ культуральными методами.

Перед началом лечения рекомендуется назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ хотя бы к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину.

На этапе выявления возбудителя туберкулеза, в случае получения методом ПЦР положительного результата на ДНК МБТ, выделенный из диагностического материала образец ДНК рекомендуется сразу же направить на тестирование ЛУ к ПТП первого и второго ряда одним из молекулярно-генетических методов.

В случае недостаточного содержания ДНК МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности получения результата ЛУ МБТ при проведении прямого определения резистентности молекулярно-генетическими методами непосредственно из диагностического материала рекомендуется в дальнейшем

провести молекулярно-генетическое тестирование ЛУ МБТ для соответствующей культуры, выделенной из этого материала при посеве его на жидкую или плотную питательные среды. С целью подтверждения результатов скрининговых исследований и обоснования назначения режима лечения в соответствии с лекарственной чувствительностью возбудителя используют культуральные методы определения ЛЧ МБТ к максимально широкому спектру противотуберкулезных препаратов.

Определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, амикацину или канамицину, офлоксацину настоятельно рекомендуется. На жидких питательных средах проводится определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пипразинамид) к ПТП второго ряда (амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и линезолиду.

На плотных питательных средах проводится определение ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и к ПТП второго ряда (канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин). При этом ЛЧ возбудителя к амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду достоверно можно определить только на жидких средах, а к канамицину – только на плотных средах.

Не рекомендуется проводить дублирующие исследования ЛЧ МБТ к одному и тому же препарату на жидких и плотных питательных средах одновременно.

## **12. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ**

Для контроля химиотерапии рекомендуется проводить двукратное исследование по следующей схеме:

1-й образец: люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 2 (или 1) пробирки с плотными питательными средами либо (при наличии показаний) на 1 пробирку с жидкой и 1 пробирку с плотными питательными средами;

2-й образец: люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 2 (или 1) пробирки с плотными питательными средами.

При этом рекомендуется следующая частота обследований: при химиотерапии по I, II и III стандартным режимам микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят со 2 месяца лечения, затем – не реже 1 раза в месяц, не менее чем из 2-х образцов.

При химиотерапии по IV режиму микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу 2-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение двух последовательных месяцев, в фазе продолжения лечения те же исследования проводят каждые 3 месяца, и по завершении лечения – не менее чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет.

При химиотерапии по V режиму микроскопическое исследование и посев на плотные/жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу 3-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4 последовательных месяцев, в фазе продолжения лечения те же исследования проводят каждые 3 месяца, и по завершении лечения – не менее чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет.

В интенсивной фазе химиотерапии определение ЛЧ МБТ проводят после 2-го месяца лечения ежемесячно при лечении по I, II и III режимам, после 2-го, 4-го и 6-го месяцев – при лечении по IV режиму и после 3-го и 6-го месяцев – по V режиму. В фазе продолжения лечения определение ЛЧ МБТ проводят при обнаружении МБТ любым методом с использованием ускоренных тестов на ЛЧ. При химиотерапии по II, IV и V режимам повторные определения ЛЧ проводят только к тем ПТП, к которым МБТ ранее были чувствительны.

При наличии у больного признаков неэффективной химиотерапии и сохранении бактериовыделения по окончании интенсивной фазы химиотерапии рекомендуется, помимо исследований, проводимых традиционными методами (микроскопия и посев на плотные среды), выполнить повторные культуральные исследования на жидких средах с тестированием ЛЧ ко всем ПТП, а также использовать МГМ для быстрого определения ЛУ МБТ с целью своевременной коррекции химиотерапии в случае формирования приобретенной ЛУ.

#### **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 коллапсотерапии, а также в предоперационном периоде, в послеоперационном периоде на первые сутки 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.

#### **Лечение туберкулеза органов дыхания**

Общие принципы химиотерапии туберкулеза:

- Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериоста-



тический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).

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

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

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, пиразинамид, 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, бекваквлин и препараты 3-го ряда – другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях – линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.

- Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, 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.

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

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

### **Режимы химиотерапии.**

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Выбор режима осуществляется с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из данных 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.

- Дети с остро прогрессирующими формами туберкулеза из контакта с больными, ранее получавшими два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза или умерших от туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Выбор режима химиотерапии при использовании МГМ проводится на основании результатов определения лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, изониазиду и рифампицину, изониазиду, рифампицину и офлоксацину.

Назначение и коррекцию режима химиотерапии при использовании МГМ проводят в два этапа:

- Первоначально – на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного МГМ.

- В последующем – на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя на жидких или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда.

При расхождении результатов для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к H и/или R любым сертифицированным методом исследования.

Выбор режима химиотерапии при отсутствии результата определения лекарственной устойчивости возбудителя осуществляется на основании результата оценки риска МЛУ. При выборе режима химиотерапии заполняется Контрольный лист для назначения режима.

Риск МЛУ имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано).

- ранее получавшие два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза.

- пациенты с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациентов была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину.

- пациенты с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 90 суточных доз контролируемого лечения по I или III стандартным режимам (без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя), если принято не менее 90 доз, лечение проводилось под строгим контролем, отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания,

побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и обеспечена приверженность пациента к лечению.

- Пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса при проведении контролируемого лечения по I или III режимам (без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя). Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I/III – при лекарственной чувствительности.

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

5\*\*H R E

IV. 8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto

[ Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]

12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto

[ E] [Mfx]

V. 8Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq\*\*\* Lzd

[E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

12-18 Mfx [Lfx] 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).

\*\*\*Bq назначается на 6 месяцев.

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.

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

- при установленной 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. 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.

Применение этамбутола в фазе продолжения лечения не рекомендуется.

Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулезных препаратов в течение всего курса лечения. Назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения не рекомендуется ввиду низкой эффективности и риска развития лекарственной устойчивости.

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифамп, 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).

У детей и подростков в фазе интенсивной терапии по решению ВК четвертым препаратом может быть назначен амикацин или канамицин (60 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.

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии по данному режиму составляет: 2 месяца (не менее 60 суточных доз, предписанных данным режимом) – для больных с впервые выявленным туберкулёзом. 3 месяца (не менее 90 суточных доз) – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» и «Прочие случаи повторного лечения».

При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных данным режимом, переходят к фазе продолжения химиотерапии.

Решением ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулёзом:

- при положительных результатах микроскопических исследований – после приема 60 суточных доз противотуберкулёзных препаратов;

- при отрицательных результатах микроскопических исследований – после приема 60 суточных доз противотуберкулёзных препаратов, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики; до приема 120 и 150 суточных доз, в случаях распространенного и осложненного туберкулёза, только

при ежемесячном подтверждении чувствительности МБТ к Н и R больным любой группы:

- при положительных результатах микроскопических исследований – после приема 90 суточных доз противотуберкулёзных препаратов;

- при отрицательных результатах микроскопических исследований – после приема 90 суточных доз противотуберкулёзных препаратов, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

В фазе продолжения терапии по I режиму химиотерапии назначается:

Изониазид и рифампицин – впервые выявленным пациентам с подтвержденной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину и ограниченными формами туберкулёза, положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии.

Изониазид, рифампицин и этамбутол – впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза и/или замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и пациентам, ранее получавшим лечение, вне зависимости от распространенности процесса. При противопоказаниях к назначению этамбутола последний заменяется на пиразинамид. Длительность фазы продолжения лечения по I режиму химиотерапии составляет:

- 4 месяца (не менее 120 суточных доз) – у впервые выявленных больных туберкулёзом.

- 5 месяцев (не менее 150 суточных доз) – у пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» и «Прочие случаи повторного лечения».

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

При сохранении или появлении бактериовыделения и/или при наличии отрицательной клинико-рентгенологической динамики туберкулёзного процесса необходимо повторить исследование по определению лекарственной чувствительности возбудителя МГМ и/или культуральным методом на жидких средах и по его результатам принять решение о продолжении или изменении режима химиотерапии. При отсутствии данных определения лекарственной чувствительности возбудителя и высоком риске МЛУ назначается IV стандартный режим химиотерапии. При выявлении ЛУ возбудителя проводится коррекция химиотерапии в соответствии с индивидуальными данными о лекарственной чувствительности микобактерий вне зависимости от длительности лечения по I режиму.

При выявлении ЛУ возбудителя проводится коррекция химиотерапии в соответствии с индивидуальными данными о лекарственной чувствительности микобактерий:

- при ЛУ к изониазиду и сохранении лекарственной чувствительности к R – 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, одному из фторхинолонов и одному из аиногликозидов или полипептиду – по V режиму химиотерапии.

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. Вторым (II) режим химиотерапии назначается только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального или 2-кратными результатами молекулярно-генетических методов (МГМ). Вторым (II) режим не назначается в случаях расхождения данных различных методов определения лекарственной чувствительности/устойчивости по рифампицину.

При устойчивости к изониазиду по данным МГМ назначают стандартный режим из пяти 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.

Продолжительность фазы интенсивной терапии составляет 3 месяца (не менее 90 суточных доз). По решению ВК продолжительность фазы интенсивной терапии увеличивается до 4-5 месяцев (120, 150 суточных доз) у пациентов при ежемесячном проведении ТЛЧ МГМ:

- с сохраняющимся бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии, после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов;
- без бактериовыделения, подтвержденного микроскопией, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов.

Длительность фазы продолжения терапии составляет 6 месяцев (не менее 180 суточных доз). При устойчивости к изониазиду и одному или более препаратам 2-го ряда (фторхинолону, аминогликозиду/капреомицину, протионамиду) препараты, к которым имеется резистентность кобактерий, 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.

3. Третий (III) режим химиотерапии (режим химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ) назначают пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания, без бактериовыделения и 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. Продолжительность фазы интенсивной терапии при III режиме химиотерапии составляет:

- 2 месяца (не менее 60 суточных доз) – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

- 3 месяца (не менее 90 суточных доз) – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

Продолжительность фазы интенсивной терапии решением ВК продлевается до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулёзом при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз противотуберкулёзных препаратов.

В фазе продолжения терапии назначают:

- 2 препарата 1-го ряда: изониазид, рифампицин – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

- 3 препарата 1-го ряда: изониазид, рифампицин, этамбутол – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

Продолжительность фазы интенсивной терапии при III режиме химиотерапии составляет:

- 4 месяца (не менее 120 суточных доз) – для больных впервые выявленным туберкулёзом.

- 5 месяцев (не менее 150 суточных доз) – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» или «Прочие случаи повторного лечения».

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.

Для контроля за проведением химиотерапии больных по I, II, III режимам химиотерапии заводится контрольная карта лечения.

Четвертый и пятый режимы химиотерапии для больных МЛУ и ШЛУ ТБ подробно описаны 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».

### **Противотуберкулезные и антибактериальные препараты**

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, пипразинамид, 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.

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
Пипразинамид	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

Детям и подросткам препараты могут назначаться по жизненным показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка/законного представителя.

Суточные дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для детей и подростков

Препарат Суточные дозы при ежедневном приеме мг/кг массы тела.

Примечание

Изониазид	7-15	не более 600 мг в сутки
Рифампицин	10-20	не более 600 мг в сутки



Рифабутин	5	не более 450 мг в сутки
Пиразинамид	30-40	не более 2000 мг в сутки
Этамбутол	20-25	не более 2000 мг в сутки
Канамицин	15-20	не более 1000 мг в сутки
Амикацин	15-20	не более 1000 мг в сутки
Капреомицин	15-20	не более 1000 мг в сутки
Протионамид	15-20	не более 1000 мг в сутки
Левифлоксацин	7,5- 10	не более 750 мг в сутки
Моксифлоксацин	7,5- 10	не более 400 мг в сутки

### 13. 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 при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, 6 месяцев – при наличии мо- 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.

## 14. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### *Коллапсотерапия*

Показания к искусственному пневмотораксу (ИП):

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

2. Формирование ИП на стороне наименьшего поражения показано при двусторонне 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.
- Блокированных кавернах (противопоказание временное).

3. Общие противопоказания:

- Туберкулез бронха на стороне поражения.
- Активное воспаление бронхов любой природы.
- Стеноз бронха 2-3 степени.
- 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 ПП:

1. Деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы.

2. Деструктивные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможности проведения ИП.

3. 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.

## **15. ТУБЕРКУЛЁЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Начиная разговор на тему туберкулёз и беременность, а также беременность после туберкулёза, следует снова напомнить, что ещё недавно считавшийся исчезающим заболеванием, туберкулёз объявлен ВОЗ угрозой всему миру. России в 90-е годы XX столетия на фоне снижения уровня жизни населения распространенность его увеличилась в 2 раза. Среди заболевающих существенно увеличился удельный вес женщин в возрасте от 20 до 30 лет. В период беременности и после родов заболеваемость женщин в 2-2,5 раза выше, чем вне беременности. В сочетании с беременностью туберкулез поздно диагностируется и иногда заканчивается летальным исходом.

По образному выражению старых фтизиатров: «Больная туберкулезом девушка не должна беременеть, беременная не должна рожать, а родившая не должна кормить грудью». Конечно туберкулёз и беременность сочетание требующее особого внимания:

- идеально отложить материнство до полного излечения, т.е. на 2-3 года после окончания курса терапии;

- с правовой и этической точки зрения нет никаких ограничений для вступления в брак мужчин и женщин, страдающих туберкулезом;

- с началом эры антибиотиков стало возможным ведение беременности при некоторых формах туберкулёза.

### **I. Изменения в организме беременной, влияющие на течение туберкулезного процесса**

1. Изменение обмена веществ, деятельности эндокринных желез, функций нервной системы;
2. Увеличение нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную системы и почки;
3. Физиологическая иммуносупрессия беременных;
4. Повышение потребности в кальции.

В материнском организме происходит деминерализация, способная привести к размягчению очагов Гона или кальцинатов в лимфоузлах и эндогенной реактивации туберкулезного процесса. Что может привести к прогрессированию нелеченного активного туберкулёза.

#### **Влияние беременности и родов на течение туберкулеза.**

Туберкулёз и беременность оказывают взаимное влияние друг на друга. Определяется это влияние 4-мя факторами:

1. Характер туберкулезного процесса;
2. Срок беременности;
3. Социально бытовые и семейные обстоятельства;
4. Возраст беременной женщины.

#### **Характер туберкулезного процесса.**

##### **I. Активность.**

- Неактивный, стойко затихший процесс под влиянием беременности обычно не обостряется.

- Активный процесс, развившийся до беременности, нелеченный или недолеченный, на фоне беременности обычно прогрессирует

##### **II. Время возникновения заболевания.**

Первичный туберкулёз, развившийся у ранее неинфицированных беременных, имеет склонность к генерализации и более опасен, чем вторичный туберкулёз, возникший на фоне инфицированности.

##### **III. Форма заболевания.**

Распространенные и деструктивные формы туберкулёза представляют большую угрозу, чем ограниченные.

Наиболее опасны остро текущие формы туберкулёза, а также хронические деструктивные процессы, особенно с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Сочетание туберкулёза почек с беременностью неблагоприятно, т.к. беременность увеличивает нагрузку на почки и обостряет латентно протекающий туберкулёзный процесс в почках.

Генитальный туберкулёз редко сопровождается беременностью, но сочетание туберкулезного эндометрита с беременностью крайне неблагоприятно (риск в/у инфицирования плода).

**Наибольшую опасность для развития и прогрессирования туберкулёза представляют:**

Срок беременности: первый триместр беременности; последние недели перед родами.

Возраст беременной: моложе 20 лет; старше 35 лет.

**Группа повышенного риска обострения туберкулёза во время беременности:**

1. Беременные, недавно перенесшие УЭС (менее года после лечения);
2. Беременные после операций, произведенных по поводу туберкулёза (менее 1 года после вмешательства);
3. Беременные больные туберкулёзом различных локализаций моложе 20 и старше 35 лет;
4. Беременные с распространенными формами туберкулёзного процесса;
5. Молодые здоровые беременные, имеющие контакты с больными туберкулёзом.

**Показания к прерыванию беременности**

Приказ №736 Минздрава РФ от 05.12.2007 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»

Все активные формы туберкулёза: первичная туберкулёзная инфекция; туберкулёз лёгких и других органов дыхания; туберкулёз кишечника, брыжеечных лимфатических узлов и брюшины; туберкулёз костей и суставов; туберкулёз мочеполовых органов; туберкулёз других органов.

**Абсолютные показания к прерыванию беременности.**

1. Фиброзно-кавернозный и кавернозный туберкулёз;
2. Диссеминированный туберкулёз с хроническим течением;
3. Легочно-сердечная недостаточность при туберкулёзе;
4. Сочетание туберкулёза с сахарным диабетом и другими тяжелыми хроническими заболеваниями;
5. Впервые выявленный инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада при тенденции к прогрессированию;
6. Туберкулёз мочевыделительной системы, осложненный ХПН I-III степени;
7. Любые формы туберкулёза при выделении микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

**Противопоказания к прерыванию беременности.**

1. Туберкулёзный менингит;
2. Острый милиарный туберкулёз лёгких;
3. Подострый диссеминированный туберкулёз;
4. Другие остро прогрессирующие процессы.

При этих формах заболевания прерывать беременность нецелесообразно, т.к. они приобретают особенно бурное течение после аборта. Показана интенсивная терапия. Только в крайних случаях можно прерывать беременность в сроки до 12 недель, но не раньше, чем воспаление начнет рассасываться под влиянием лечения. В поздние сроки беременности прерывание ее абсолютно противопоказано, т.к. оно опасно для жизни женщины (в большей степени, чем роды).

**Беременность можно сохранить.**

1. У женщин, закончивших курс специфического лечения с клиническим эффектом, имеющих неактивный и клинически излеченный туберкулёз;

2. У пациенток с ограниченными не осложнёнными формами активного туберкулёза любой локализации, в том числе при очаговом туберкулёзе лёгких, ограниченном инфильтративном туберкулёзе, экссудативном плеврите. Такие процессы эффективно лечатся на фоне беременности. Прогрессирование, как правило, не наступает.

#### **Клиника туберкулёза во время беременности.**

В первом триместре беременности клиника туберкулёзной интоксикации наслаивается на проявления раннего токсикоза беременности (ухудшение самочувствия, слабость, сонливость, субфебрилитет, тошнота, снижение аппетита). Жалобы, подозрительные на туберкулёз: длительное (более 3-х недель) покашливание с выделением незначительного количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты; ночная потливость; боль в грудной клетке; нарушение динамики веса.

Во втором и третьем триместрах на фоне мнимого благополучия может наблюдаться «холодная вспышка туберкулёза второй половины беременности». Это связывают с тем, что гормональный фон у беременной имеет анаболическую направленность, диафрагма стоит высоко, как бы повторяя лечебное действие пневмоперитонеума.

Наблюдается парадоксальная диспропорция: хорошее общее состояние беременной с малыми внешними проявлениями болезни при больших экссудативно-пневмонических изменениях в лёгких с распадом и обсеменением.

#### **Диагностика туберкулёза во время беременности.**

Диагностика начальных форм туберкулеза и его обострений во время беременности нередко представляет значительные трудности: стертая клиническая картина; чувствительность к туберкулину подавлена; повышенное СОЭ, анемия, невысокий лейкоцитоз встречаются и при беременности; рентгенография считается противопоказанной.

##### **I. Клинические методы диагностики туберкулёза;**

1. Тщательный сбор анамнеза, выявление жалоб;

2. Общеклиническое обследование: ОАК: увеличение процента палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм, эозинопения, моноцитоз; б/х: гипопротейнемия, гиперфибриногенемия; ОАМ: протеинурия, пиурия, гематурия.

##### **II. Проба Манту.**

Является методом исследования напряженности иммунитета к *Micobacterium tuberculosis* с помощью оценки кожной реакции на специальный препарат микобактерий – туберкулин. Основанием для тщательного обследования на туберкулез беременной и членов ее семьи является: впервые положительная нормергическая реакция (папула 10 мм и более); гиперергическая реакция (папула более 16-20 мм или с везикулой, пустулой).

##### **III. Обследование на микобактерии туберкулёза.**

1. Многократное ежедневное бактериоскопическое исследование мокроты, промывных вод бронхов или бактериального секрета, мочи (при подозрении на нефротуберкулёз).

2. Культуральное исследование: бак посев на микобактерию туберкулёза (метод Левенштейна-Йенсена).

3. Определение микобактерии методом ПЦР.

IV. Рентгенологическое исследование.

Рентгенография грудной клетки. При экспозиции грудной клетки в прямой проекции рентгеновское облучение плода в 10 раз меньше, чем облучение грудной клетки матери.

Меры предосторожности: просвинцованный резиновый фартук; желательно после 12 недель беременности; тщательное диафрагмирование пучка лучей лишь на грудную клетку матери. Запрещены: флюорография и рентгеноскопия.

Оптимальна: низкодозная цифровая R-графия, при нефротуберкулёзе: экскреторная урография, хромоцистоскопия, ретроградная пиелография.

**В обязательном обследовании на активный специфический процесс нуждаются беременные:**

- ранее перенесшие активный туберкулёзный процесс различных локализаций;

- находящиеся в контакте с больными активным туберкулёзом, особенно бактериовыделителями;

- с установленными в течение 2-х предшествующих лет виражом, гиперергической реакцией на пробу Манту или нарастающей чувствительностью к туберкулину;

- имеющие сахарный диабет, хр. обструктивные заболевания органов дыхания, хронические неспецифические заболевания мочевой системы, язвенную болезнь желудка и ДПК;

- длительно получавшие иммунодепрессанты; ВИЧ-инфицированные;

- социально дезадаптированные.

**Лечение туберкулёза во время беременности.**

Нелеченный туберкулёз у беременной опасен для плода гораздо больше, чем противотуберкулезное лечение матери. При полноценном лечении есть шанс довести беременность до благополучного исхода без ущерба для здоровья матери и плода.

В лечении туберкулёза очень важны:

- соблюдение режима; психологический комфорт;

- полноценное сбалансированное питание с достаточным количеством белков, жиров, витаминов и микроэлементов;

- полноценная химиотерапия.

**Осложнения беременности при туберкулёзе.**

- Угроза прерывания беременности;

- Самопроизвольные выкидыши;

- Тяжелое течение раннего токсикоза;

- Железодефицитная анемия;

- Плацентарная недостаточность;

- Внутритробная гипоксия и гипотрофия плода;

- Гипоплазия половых органов у плода;

- Инфицирование плода микобактериями туберкулеза; (трансплацентарное или при аспирации инфицированной амниотической жидкости);
- Антенатальная гибель плода вследствие туберкулезной интоксикации.

### **Антибактериальная терапия туберкулёза.**

Принципы антибактериальной терапии: оптимально назначение после 12 недель; начинать антибактериальную терапию обязательно в условиях стационара; избегать эмбриотоксичных антибиотиков (аминогликозиды, фторхинолоны, этионамид, протионамид, циклосерин).

Препараты выбора:

1. Изониазид;
2. Пиразинамид;
3. Рифампицин;
4. ПАСК.

Антибиотики целесообразно назначать совместно: с витаминами В1, В6, В12, С; с гепатопротекторами.

### **Ведение беременности у больной туберкулёзом.**

Ведение беременных с туберкулёзом осуществляется совместно фтизиатром и акушером-гинекологом. Необходимы преемственность и тесный контакт в работе противотуберкулезного диспансера, женской консультации и родильного дома (обмен сведениями обо всех беременных, больных туберкулёзом). Плановая госпитализация в противотуберкулёзный стационар во время беременности проводится трехкратно: в первом триместре, в 30-36 недель и в 36-40 недель беременности.

Госпитализация на роды осуществляется в специализированный роддом или в наблюдательное отделение роддома общего профиля (часто с началом регулярной родовой деятельности или с излитием околоплодных вод).

## **16. ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Туберкулёзом поражаются все органы и системы, при этом центральная нервная система не является исключением. Проблема туберкулёзного менингита остается актуальной в настоящее время, и поэтому недопустимо снижение настороженности врачей, как общей лечебной сети, так и фтизиатров особенно. Туберкулёзный менингоэнцефалит является наиболее тяжёлым, клиническим проявлением туберкулёза. Согласно официальным статистическим данным в течение последних трёх лет в крае отмечается некоторая благоприятная динамика заболеваемости изолированными формами туберкулёзного поражения центральной нервной системы. Так в 2008 году заболело 7 человек, в 2009 – 6, в 2010 – 4. В тоже время, никаких позитивных сдвигов в заболеваемости менингоэнцефалитом в сочетании с другими локализациями туберкулёзной инфекции за последние 3 года не отмечается. Ежегодно число случаев развития туберкулёзного менингита остается в пределах 16-18 человек. Продолжает оставаться высокой смертность у больных с туберкулёзом центральной нервной системы, которая составляет 50-60 %. И даже имеется тенденция к ее увеличению за счет развития туберкулёзного



менингоэнцефалита как вторичного проявления ВИЧ-инфекции у больных с выраженным иммунодефицитом, то есть людей с ВИЧ в IVб стадии.

Дифференциальная диагностика туберкулёзного менингита, несмотря на внедрение последних технологических достижений, остается очень сложной. Поэтому надо всегда помнить об основных критериях диагностики и лечения наиболее грозного и трудно-диагностируемого проявления туберкулёза.

Описание заболеваний, которые в основном соответствуют сегодняшнему представлению туберкулёзного менингита, встречаются в трудах Гиппократа, имеются в папирусах Древнего Египта. После открытия возбудителя туберкулёза в 1882 году Робертом Кохом, внедрения в медицинскую практику в 1880 году Квинке спинномозговой пункции, 30 октября 1893 года на съезде врачей в Кенигсберге Лихтгейм доложил об обнаружении микобактерий туберкулёза в спинномозговой жидкости больных менингитом, тем самым окончательно доказал туберкулёзную этиологию менингита.

Попытки систематизировать классификацию туберкулёза центральной нервной системы предпринимались многими учеными; действующая же в настоящее время Международная статистическая классификация болезней (десятый пересмотр – МКБ-10), в полной мере не отражает многообразие форм и масок туберкулёза центральной нервной системы.

Ряд ученых высказывают несостоятельность понятия туберкулёзный менингит, так как почти всегда в воспаление вовлекается и вещество головного мозга, следовательно, более правильно трактовать туберкулёзное поражение центральной нервной системы как менингоэнцефалит. Туберкулёзный менингоэнцефалит, в большинстве случаев, является вторичным заболеванием по отношению к туберкулёзному поражению других органов. Он развивается путем гематогенного распространения инфекции из первичного очага. В связи с развитием различных методов обследования, в частности лучевой диагностики, намного реже встречаются так называемые изолированные формы туберкулёзного менингоэнцефалита, когда первичный очаг остается не выявленным.

**В течение туберкулёзного менингоэнцефалита условно различают три периода:**

I период предвестников, или продромальный период, характеризующийся неопределенными симптомами общего недомогания. Данный период длится примерно с первого по восьмой день заболевания.

II период – сенсомоторного раздражения - период клинического проявления, когда постепенно появляются и нарастают симптомы, указывающие на развивающийся менингит, присоединяются поражения черепно-мозговых нервов. Этот период соответствует второй недели заболевания (8-15 день).

III период парезов и параличей начинается с конца второй начала третьей недели заболевания, характеризуется резко выраженными соматическими расстройствами, потерей сознания, нарушением глотания. В плане прогноза – это самый неблагоприятный период. При отсутствии лечения к концу третьей недели наступает летальный исход.

В современных условиях, когда широко применяются антибиотики широкого спектра действия, длительность выше приведённых периодов может удлиняться, но

четкая стадийность и закономерность последовательности сохраняется. Для туберкулёзного менингоэнцефалита характерно постепенное развитие менингеального синдрома с выраженным продромальным периодом.

### **Основные симптомы и синдромы туберкулёзного менингоэнцефалита.**

Головная боль является ведущим симптомом. Локализация головной боли неопределенная, поначалу она мало-интенсивная и быстро проходит после приёма анальгетиков. Интенсивность головных болей ежедневно нарастает, она становится нестерпимой, болеутоляющие препараты не помогают. Присоединяется тошнота, рвота, не связанная с приёмом пищи и не приносящая облегчения. В период развертывания менингеального синдрома больные еще работают, ведут обычный образ жизни – сказывается типичное для туберкулёза несоответствие общего состояния тяжести патологического процесса.

Повышение температуры тела является обязательным симптомом туберкулёзного менингоэнцефалита. Температура может быть от субфебрильной до гектической, более характерна лихорадка неправильного типа. Повышение температуры тела отмечается либо одновременно с головной болью, либо предшествует ее появлению от нескольких дней до нескольких месяцев.

Изменение психики и оглушенность нарастают постепенно на второй неделе заболевания. Окружающие начинают замечать странности в поведении пациентов, появлении дезориентации. Обычно больные на часть вопросов отвечают правильно, но при этом могут быть дезориентированы во времени и пространстве. К концу второй недели нарастают вялость, сонливость, адинамия. Больные «загружены», с трудом вступают в контакт с окружающими, на вопросы отвечают скупой, односложно; появляются нарушения в глотании. К концу третьей недели отмечается переход в сопор и кому. Характерны яркие вегетососудистые симптомы: тахикардия, сменяющаяся брадикардией, лабильность пульса, подъём артериального давления, ярко красный дермографизм. Отмечается нарушение функции тазовых органов: нарушение мочеиспускания от небольших затруднений до полной задержки, которая в дальнейшем может сменяться недержанием при прогрессировании процесса. Боли в животе, спазмы кишечника, задержка стула до развития менингеальных симптомов у части пациентов являются поводом к ошибочному диагнозу «острый живот», ведущим к проведению лапаротомии, которая в свою очередь может усугубить течение туберкулёзного менингоэнцефалита.

Менингеальные симптомы (напряжение затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского) развиваются постепенно, вначале они выражены слабо, но при отсутствии адекватного лечения нарастают. Только в далеко зашедшей фазе заболевания они ярко выражены: пациент принимает так называемую позу «легавой собаки»: лежит с запрокинутой головой и приведенными к животу ногами.

У отдельных пациентов менингеальных знаков может не быть, даже при явном менингите, но всегда есть характерные изменения ликвора.

В конце второй, начале третьей недели заболевания присоединяется базальная неврологическая симптоматика, связанная с вовлечением в патологический процесс черепно-мозговых нервов, что является одним из отличительных признаков туберкулёзного от серозных менингитов другой этиологии. Чаще поражаются

II, III, VI, VII пары (зрительный, глазодвигательный, отводящий, лицевой). Поражение данных нервов проявляется в следующем. При изучении реакции со стороны зрачков обнаруживаются их расширение, часто анизокория, частичный птоз, слабость конвергенции, ограничение движения глазного яблока внутрь, сходящиеся или расходящиеся косоглазие (в зависимости от преобладания поражения той или иной пары черепно-мозговых нервов), асимметрия лица, сглаженность носогубной складки.

Наиболее тяжёлым в прогностическом отношении является вовлечение в процесс бульбарной группы нервов, что обычно появляется в поздней стадии менингоэнцефалита. При этом характерна триада симптомов: дисфагия (попёрхивание при еде), дисфония (гнусавость голоса), дизартрия (нечеткость артикуляции). В данной стадии в любой момент могут развиваться сердечнососудистые нарушения, расстройства ритма дыхания, смерть от паралича дыхательного центра.

Но основным в диагностике туберкулёзного менингоэнцефалита являются данные исследования спинномозговой жидкости.

**Наиболее существенные изменения в ликворе при туберкулёжном менингите.**

Как правило, ликвор вытекает под большим давлением, что объясняется развитием ее гиперсекреции вследствие воспалительного процесса. Спинномозговая жидкость бывает прозрачной, иногда отмечается лёгкая опалесценция.

Количество клеток в ликворе повышается до нескольких сот в одном мкл (чаще в пределах 200-400). Цитоз носит лимфоцитарный характер, однако в начале заболевания в ликворе могут преобладать нейтрофилы.

Повышается уровень белка в СМЖ, преимущественно за счёт глобулиновой фракции, что подтверждается реакциями Панди и Нонне-Аппельта.

В отличие от менингитов другой этиологии, для туберкулёзных характерно снижение глюкозы и хлоридов в ликворе. При этом необходимо учитывать уровень глюкозы в крови.

Нередко СМЖ у больных с туберкулёзным поражением центральной нервной системы уже с самого начала заболевания характеризуется белково-клеточной диссоциацией, за счет развития спаечного процесса.

Патогномоничным для постановки диагноза туберкулёзного менингита является обнаружение микобактерий в ликворе.

При туберкулёзном менингоэнцефалите, в отличие от лёгочного поражения, основываться на туберкулинодиагностику не приходится, так как туберкулиновые пробы варьируют от резко положительных, до отрицательных.

Ранняя диагностика туберкулёзного менингоэнцефалита определяет успех лечения и сохранения жизни больного. Туберкулёзный менингит, диагностированный в ранний период болезни, до вовлечения в процесс глубоких отделов мозга, может дать обратимые изменения. Начать лечение в ранний период – значит, достигнуть выздоровления без остаточных изменений.

**Основные принципы лечения туберкулёзного менингоэнцефалита:**

- адекватная противотуберкулёзная терапия, с учётом проницаемости препаратов через гемато-энцефалитический барьер;
- борьба с отёком головного мозга, т.е. дегидратационная терапия;

- покой и уход за пациентом.

В борьбе с отёком головного мозга может и должен помочь невролог, правильно оценив состояние пациента, степень выраженности отёка мозга и порекомендовав адекватную противоотёчную терапию, которая будет меняться в зависимости от динамики состояния пациента.

Назначение же противотуберкулёзных препаратов – прерогатива фтизиатров. Как правильно выбрать противотуберкулёзные препараты. Рассмотрим пример возникновения туберкулёзного менингоэнцефалита у ранее не леченых пациентов. Замечу, что эндолумбальное введение препаратов в настоящее время не практикуется! Если у больного сохранено сознание и нет дезориентации глотательного рефлекса, противотуберкулёзные препараты назначаются энтерально. Если пациент без сознания или у него дезорганизован глотательный рефлекс, противотуберкулёзные препараты назначаются парентерально, а возникшая необходимость в проведении зондового питания через постоянный назофарингеальный зонд, позволяет назначать (введение через зонд) и препараты, не имеющие парентеральных форм.

1. Аминогликозиды. Назначение стрептомицина ввиду его плохой проницаемости и высокой доли лекарственной устойчивости не рассматриваем. Канамицин, по мнению ряда авторов, проникает через гемато-энцефалитический барьер при патологии. В 100% случаев через гемато-энцефалитический барьер проникает амикацин, поэтому при развитии туберкулёза центральной нервной системы он является препаратом выбора.

2. Препараты группы ГИНК. На первом месте остается изониазид, отлично проникающий через гемато-энцефалитический (ГЭБ). Хочу отметить, что изониазид хорошо действует при внутримышечном введении и его не обязательно вводить внутривенно, тем более что при туберкулёзе центральной нервной системы внутривенное введение данного препарата может привести к усилению его побочных действий со стороны головного мозга. Как при энтеральном, так и при парентеральном введении изониазид обязательно назначается на фоне витаминов группы В, снижающих его токсическое действие на центральную нервную систему

3. Рифампицин (хорошо проникает через ГЭБ).

4. Пиразинамид и протионамид (хорошо проникают через ГЭБ).

5. Шестым препаратом, включаемым в схему лечения, являются фторхинолоны (хорошо проникают через ГЭБ).

При развитии туберкулёза центральной нервной системы у больных с известной лекарственной устойчивостью, терапия должна назначаться обязательно с учетом данной устойчивости.

Специалисты нашего учреждения никогда не отказывают в консультациях, при возникновении подозрений на туберкулёз центральной нервной системы. Однако консультация специалиста будет эффективной только в случае, когда больной обследован в полном объеме. До вызова консультанта должен быть обеспечен следующий минимум обследования:

- исследование спинномозговой жидкости, желательно в динамике, на фоне неспецифической терапии (но данное желание не всегда возможно). При исследовании ликвора должно быть исследовано: уровень белка, глобулиновые пробы,

уровень сахара, хлоридов, цитоз, клеточный состав (количество нейтрофилов, лейкоцитов);

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки и черепа в двух проекциях (в идеале, если будет выполнена компьютерная томография), с описанием и представлением самих рентгенограмм;

- обязательный осмотр окулиста, невролога, если находится в лечебном учреждении в течение нескольких дней, то в динамике;

- осмотр ЛОР врача;

- у женщин осмотр гинеколога;

- клинический минимум: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование маркеров гепатитов, исследование сыворотки крови на ВИЧ-инфекцию.

В ряде случаев, при наличии в районе противотуберкулёзных коек, пациенты могут быть оставлены для лечения по месту выявления заболевания, так как транспортировка всегда ухудшает их состояние. Такие доводы как отсутствие реанимационного отделения – не повод транспортировать пациента на сотни километров, и доставить его в специализированное учреждение в агональном состоянии.

Самое главное в лечении пациентов с заболеванием центральной нервной системы – это уход, элементарный сестринский уход на фоне адекватной противотуберкулезной и дегидратационной терапии.

## **17. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Туберкулёз продолжает оставаться сложной социально-экономической и медико-биологической проблемой во всех странах мира, в том числе и в России. Это связано с ростом заболеваемости туберкулёзом не только в развивающихся, но и в экономически высокоразвитых странах.

В настоящее время остаётся высокой частота не распознанного туберкулёза на ранних этапах заболевания, что объясняется изменениями, происшедшими в эпидемиологии и клинической картине туберкулёза. Кроме того, снизилась заинтересованность к этому заболеванию среди врачей и населения.

Диагностические трудности объясняются сходной клинической картиной туберкулёза, хронических обструктивных и нагноительных заболеваний лёгких, доброкачественных и злокачественных опухолей. Всё вышеизложенное диктует необходимость применения комплексных клинико-рентгенологических и инструментальных методов с целью раннего выявления туберкулёза для проведения адекватного лечения.

Существенное влияние на появление новых случаев заражения туберкулёзом оказывают больные бациллярными, эпидемиологически наиболее опасными формами туберкулёза.

Опасными в плане заражения здоровых людей и особенно детей, не привитых или с не сформировавшимся иммунитетом к туберкулёзу, являются лица с поздно выявленным туберкулёзом. Как правило, этим больным диагноз ставят по-

смертно или они умирают в течение года с момента диагностирования туберкулёза.

От туберкулёза в России на современном этапе умирают люди наиболее трудоспособного возраста. Другой, наиболее уязвимой группой, являются дети, особенно первого года жизни, что свидетельствует о повышении вирулентности микобактерии и выраженности влияния экзогенной инфекции. Второй причиной является недооценка родителями и медицинскими работниками важности профилактических прививок от туберкулёза.

Туберкулёз как заболевание, поражающее людей, известно с древних времён. Туберкулёз – хроническая инфекционная болезнь, при которой поражаются все органы человеческого организма, чаще лёгкие, вызываемое микобактерией туберкулёза (МБТ), которую еще называют палочкой Коха, по имени немецкого бактериолога Роберта Коха, открывшего возбудитель туберкулёза в 1882г. Туберкулез остается одним из самых распространенных заболеваний как в России, так и во всем мире. Наиболее информативный показатель для оценки эпидемиологической ситуации является показатель заболеваемости туберкулёзом детей. Среди многообразия неблагоприятных факторов, оказывающих воздействие на эпидемиологию детского туберкулёза, можно выделить два наиболее значимых: общее снижение резистентности детского населения к различным инфекционным заболеваниям (в том числе и к туберкулёзу) и увеличение контактов детей с источниками туберкулёзной инфекции среди взрослого населения. Всё это заставляет с особым вниманием относиться к мерам по профилактике и раннему выявлению и лечению туберкулёза у детей и подростков.

Туберкулез в основном поражает легкие, но может развиваться и в других органах.

Скрытая инфекция представляет начальную фазу взаимодействия возбудителя и макроорганизма без клинических проявлений. При первичном заражении микобактерии туберкулёза очень быстро распространяется лимфогенным путём по всему организму, вызывая в органах и тканях разнообразные нарушения ещё до формирования локальных изменений. Возникает специфическая сенсбилизация организма. Параспецифические реакции могут встретиться во многих органах и тканях, обуславливая многообразие клинических проявлений («маски туберкулёза»). Ранний период первичной туберкулёзной инфекции протекает у подавляющего большинства детей без функциональных нарушений и выражается только в изменении чувствительности к туберкулину, без симптомов туберкулёзной интоксикации и локальных проявлений болезни. Проявления симптомов интоксикации у ребёнка с положительной туберкулиновой пробой должно заставить врача думать о возможности заражения и заболевания туберкулёзом. Эти дети должны пройти углублённое обследование на туберкулёз в условиях противотуберкулёзного диспансера. Если по результатам углублённого обследования локальная форма туберкулёза не выявлена и симптомы интоксикации связаны только с туберкулёзной инфекцией, можно ставить диагноз «туберкулёзная интоксикация». Однако в современных условиях благодаря своевременному выявлению раннего периода первичного инфицирования МБТ и широкому применению превентивной терапии этот диагноз всё реже встречается во фтизиатрической практике

Чаще всего больные легочным туберкулезом являются источниками инфекции. При кашле, чихании, разговоре больной туберкулезом распространяет капельки мокроты, содержащие возбудитель болезни. Можно заразиться, вдыхая воздух, в котором содержатся микобактерии туберкулеза. Самое опасное заключается в том, что для заражения личный контакт с больным туберкулезом не обязателен.

*Очень важными являются мероприятия по профилактике, раннему выявлению и лечению туберкулеза.*

Большую роль в защите детского организма играют противотуберкулезные прививки. С 1962 г. в нашей стране применяется внутрикожный метод введения вакцины. Специфическую профилактику туберкулеза можно проводить только зарегистрированными в Российской Федерации препаратами – вакциной туберкулезной (БЦЖ) – сухой для внутрикожного введения и вакциной БЦЖ-М. В роддоме необходимо использовать вакцину БЦЖ-М – сухую, для щадящей иммунизации, которая является препаратом сниженной антигенной нагрузки.

Профилактические прививки против туберкулеза осуществляются общей педиатрической сетью. Иммунная система ребёнка готова к вакцинации уже с момента рождения, а туберкулез является одной из наиболее опасных инфекций. Причём, чем раньше она будет проведена, тем раньше иммунная система организма «познакомится» с возбудителем туберкулеза, тем эффективнее будет её ответ в случае контакта с инфекционным агентом. Вакцинация проводится всем новорождённым при отсутствии медицинских противопоказаний на 3-7-е сутки жизни в родильных домах. Дети, не вакцинированные в период новорожденности, получают вакцину БЦЖ-М на педиатрических участках. К 5-7 годам иммунитет ослабевает, поэтому необходимо проводить ревакцинацию БЦЖ всем клинически здоровым детям и подросткам с отрицательным результатом р. Манту, т.е. не инфицированным микобактериями туберкулеза. Ревакцинация проводится детям в 7 и 14 лет, не инфицированным туберкулезом.

Качественно проведенная вакцинация при рождении способствует длительному сохранению противотуберкулезного иммунитета и защищает организм ребенка от распространенных и генерализованных форм туберкулеза. Дети, вакцинированные в роддоме, могут заболеть туберкулезом (при длительном контакте с больным), но это будет малая форма, которая излечима. Характер течения первичного туберкулеза у вакцинированных при рождении детей значительно изменяется. Первичная туберкулезная инфекция протекает у вакцинированных детей более доброкачественно, без осложнений, в виде более лёгких форм, реже встречаются такие формы, как туберкулезный менингит и милиарный туберкулез. Не вакцинированные дети раннего возраста, в силу своих анатомо-физиологических особенностей, при контакте с больным туберкулезом, заболевают генерализованной формой, которая имеет, как правило, неблагоприятный исход, вследствие развития туберкулезных менингитов и менингоэнцефалитов.

Правильно введенная вакцина БЦЖ или БЦЖ-М здоровому ребенку не вызывает осложнений, иммунитет начинает вырабатываться с 2-х недельного возраста. Полноценный противотуберкулезный иммунитет формируется до 1 года. Критерием успешной вакцинации является появление постпрививочного рубчика, на месте введения

вакцины. Категорически запрещается смазывать место введения вакцины антисептическим раствором (зелёнкой, йодом, спиртом и т.д.).

Основным методом выявления туберкулёза у детей является туберкулинодиагностика. **Проба Манту** является диагностическим тестом, который позволяет определить, инфицирован ли организм туберкулёзной палочкой. Состоит он во внутрикожном введении продуктов жизнедеятельности микобактерий туберкулёза. Ни живых, ни мёртвых палочек в нём не присутствует. Проба Манту **НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИВИВКОЙ!** В случае если в организм попадает туберкулезная палочка, выработанные на нее в организме антитела отреагируют на введение туберкулина местной реакцией кожи – на месте инъекции образуются покраснение и уплотнение (папула), то есть то, что и является положительной реакцией. Дети с такой реакцией направляются к фтизиатру для углублённого обследования и решения вопроса о назначении курса превентивной терапии, когда инфекция находится в лимфатических узлах.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л безвредна как для здоровых детей и подростков, так и для лиц с различными соматическими заболеваниями. Однако, перенесенные заболевания и предшествующие прививки могут влиять на чувствительность кожи ребенка к туберкулину, усиливая или ослабляя ее. Это является основой при определении перечня противопоказаний (кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания в период обострения, аллергические состояния). Детям с частыми клиническими проявлениями неспецифической аллергии, р. Манту 2ТЕ необходимо ставить на фоне приёма десенсибилизирующих средств в течении 7 дней (5 дней до постановки и 2 дня после неё).

Профилактические прививки также могут влиять на чувствительность к туберкулину. Туберкулинодиагностику необходимо планировать до проведения профилактических прививок. В случаях, если по тем или иным причинам пробу Манту производят не до, а после проведения различных профилактических прививок, туберкулинодиагностика должна осуществляться не ранее, чем через 1 месяц после прививки.

С целью раннего выявления туберкулеза пробу Манту с 2 ТЕ ставят всем вакцинированным против туберкулеза детям с 12-месячного возраста и подросткам ежегодно независимо от предыдущего результата. Такая кратность постановки пробы Манту имеет особое значение в детском возрасте и помогает уловить момент, когда организм ребенка впервые столкнется с инфекцией. В течение 3-х лет после проведения прививки БЦЖ проба Манту может быть положительной, т.к. сохраняется высокий уровень выработанных на вакцину антител – это так называемая *поствакцинальная аллергия*.

По результатам пробы Манту ребенка могут направить для дальнейшего обследования в противотуберкулезный диспансер. Это происходит при подозрении на первичное инфицирование микобактериями туберкулёза или на активизацию уже имеющейся в организме туберкулезной инфекции (при усилении чувствительности к туберкулину, т.е. при увеличении реакции Манту на 6 мм и более по сравнению с предыдущей пробой, а также с гиперергической реакцией на тубер-



кулин, когда папула достигает размеров 17мм и более, либо сопровождается появлением пузырьков – везикул).

Момент, когда инфекция впервые попадает в организм ребенка, а тем более активизируется в нем, достаточно ответственный. Многие зависит от состояния иммунной системы. Необходимо обратить особое внимание на детей из групп риска, которые нуждаются в постановке туберкулиновой пробы с 2ТЕ 2 раза в год. Это:

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, получающие длительную гормональную терапию (более 1 месяца);

- с хроническими неспецифическими заболеваниями (пневмонией, бронхитом, тонзиллитом), субфебрилитетом неясной этиологии;

- не вакцинированные против туберкулеза, независимо от возраста ребенка.

Такие дети относятся к группе повышенного риска по заболеванию туберкулезом и должны наблюдаться у фтизиатра для своевременного проведения углубленного обследования, а при необходимости, превентивного лечения с целью предотвращения развития локальных форм туберкулеза.

У подростков, начиная с 15-летнего возраста, туберкулинодиагностика сочетается с ежегодным флюорографическим обследованием. Желательно оба метода проводить с 6-месячным интервалом, чтобы в течение года получилось двукратное обследование (учитывая анатомо-физиологические особенности подросткового возраста и быстроту формирования у них распространенных форм туберкулеза).

**Флюорография (ФГ)** – рентгенологическое исследование, при котором рентгеновское изображение фотографируется с флюоресцирующего экрана на фотопленку; главными достоинствами ФГ являются экономичность и высокая пропускная способность. Флюорография (ФГ) – эффективный метод для массового и объективного обнаружения больных туберкулезом среди населения.

Основной целью ФГ является проведение профилактических обследований населения (подростков и взрослых) для раннего выявления туберкулёза и других лёгочных заболеваний. Этим методом можно обнаружить различные изменения в легких на ранних этапах. Лица, у которых обнаружены патологические изменения в легких при флюорографическом обследовании, привлекаются к широким клиническим исследованиям, у них уточняется диагноз и начинают лечение. Таким образом, флюорография является достаточно простым и эффективным методом для массового и объективного обнаружения больных туберкулезом среди населения, в частности, среди подростков.

Туберкулез продолжает оставаться сложной социально-экономической и медико-биологической проблемой во всех странах мира, особенно в России, что связано с ростом заболеваемости туберкулезом в последние годы среди детей и подростков. Работа по профилактике и раннему выявлению туберкулёза у детей и подростков является одним из важнейших положений о защите здоровья населения. От правильной организации и качества выполнения всех разделов противотуберкулёзной работы зависит здоровье детского населения в России.

## 18. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

Определения и аббревиатуры:

Синдром плеврального выпота – клинический симптомокомплекс, характеризующийся накоплением в плевральной полости жидкости, имеющей различное происхождение и свойства.

Гидроторакс – синдром накопления в плевральной полости жидкости, характер которой должен быть определен после уточняющего дообследования и лабораторного исследования жидкости: экссудат, транссудат, гемоторакс и т.д.

Плеврит – инфекционно-воспалительное поражение листков плевры различной этиологии, сопровождающееся накоплением выпота в плевральной полости.

Транссудат (тр) – жидкость в плевральной полости с уровнем белка  $< 20$  г/л, удельным весом (плотностью)  $< 1015$ , отрицательной реакцией Ривальта.

Экссудат (ЭК) – воспалительный выпот, для которого характерны следующие критерии: уровень белка  $\geq 30$  г/л, удельный вес (плотность)  $\geq 1015$ , положительная проба Ривальта.

Серозный экссудат – прозрачная желтая или слегка мутная жидкость с лейкоцитозом не более  $10,0 \times 10^9$  /л. клеточный состав зависит от остроты плеврита и его этиологии.

Гнойный экссудат – нейтрофильный мутный жидкий или вязкий экссудат белого, серого или зеленого цветов, с гнилостным запахом или без него с количеством лейкоцитов  $> 15,0 \times 10^9$  /л.

Геморрагический экссудат – окрашенная кровью жидкость; вязкость и консистенция зависят от количества крови в экссудате. Количество эритроцитов  $< 10 \times 10^9$  /л,  $> 5,0 \times 10^9$  /л. лейкоцитоз и клеточный состав соответствуют серозному экссудату.

Неопределенный экссудат – при нейтрофильном лейкоцитозе  $> 10,0 \times 10^9$  /л, но  $< 15,0 \times 10^9$  /л. Характер экссудата необходимо уточнить после получения результата исследования на микрофлору и повторного торакоцентеза: при «стерильном» и прозрачном выпоте, сохранении показателей цитоза на прежних цифрах экссудат расценивается как серозный; при инфицированном и/или мутном экссудате и низких показателях уровня глюкозы ( $< 3,33$  ммоль/л) и (или) рН ( $< 7,2$  ммоль/л соответственно) в плевральной жидкости – как гнойный.

Критерии лайта (R. W. Light) – дополнительные критерии, применяемые для разграничения экссудата и транссудата:

- 1) соотношение белка в плевральной жидкости и сыворотке крови  $> 0,5$ ;
- 2) соотношение лактатдегидрогеназы в плевральной жидкости и сыворотке крови  $> 0,6$ ;
- 3) уровень лактатдегидрогеназы в плевральной жидкости превышает  $2/3$  величины верхней границы нормального уровня в сыворотке крови.

Туберкулезный экссудативный плеврит – острое, подострое, хроническое или рецидивирующее туберкулезное воспаление плевры, характеризующееся накоплением экссудата в плевральной полости. Туберкулезный плеврит может протекать изолированно и быть единственным клинико-рентгенологическим про-

явлением туберкулезной инфекции, а может сочетаться с туберкулезом других локализаций (легочных и/или внелегочных).

Изолированный плевральный выпот – форма выпота, при которой в легких и средостении не выявляются патологические изменения при адекватном рентгенологическом исследовании (прямая и боковая классическая рентгенотомография, СКТ).

Фибринозный, или адгезивный плеврит – тип плеврита, при котором происходит отложение фибрина, развиваются фибринозные наложения на плевральных листках, в плевральной полости свободной жидкости не определяется.

Эмпиема плевры – это ограниченное или диффузное воспаление висцеральной и париетальной плевры, протекающее с накоплением гноя в плевральной полости. Туберкулезная эмпиема плевры развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов.

Пиопневмоторакс – это синдром, развивающийся при различных по этиологии и патогенезу заболеваниях легких (деструктивные формы туберкулеза легких, абсцесс и гангрена легкого), характеризующийся наличием гноя и воздуха в плевральной полости с развитием тяжелого воспалительного процесса на всей поверхности плеврального покрова. При рентгенологическом исследовании выявляется четкая линия раздела между воздухом и жидкостью.

Гемоторакс – скопление в плевральной полости крови, возникающее при ранениях, травмах, повреждениях сосудов при медицинских манипуляциях (осложнения и ятрогения), при спонтанном пневмотораксе, опухолях легких, аномалиях сосудов легких малого и большого круга (мальформация, аневризмы).

Соотношение гематокрита в выпоте к крови более 50%, количество эритроцитов  $> 10,0 \times 10^9$  /л.

ВТС – видеоторакоскопия

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость – устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ОК – опухолевые клетки

ПБП – пункционная биопсия плевры

ПМЕП – первичная медико-санитарная помощь

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СКТ – спиральная компьютерная томография

ТБ – туберкулез

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость – сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

### **Патогенез и морфология туберкулезного плеврита**

Туберкулезный плеврит может быть проявлением как первичного, так и вторичного периода развития туберкулезной инфекции. Выделяют два вида поражения плевры при Тб: параспецифическое (аллергический плеврит) и специфическое (собственно Тб плевры).

**Параспецифический (аллергический)** плеврит возникает вследствие гиперсенсibilизации организма в ответ на туберкулезную инфекцию. При таком варианте специфические изменения в плевре отсутствуют, так как это неспецифический ответ на гиперсенсibilизацию антигенами МбТ. **Параспецифический плеврит (фибринозный, или сухой и экссудативный)** чаще встречается при первичном Тб у детей и подростков. Это редкий вариант туберкулезного плеврита и для него характерна динамичность: быстрое исчезновение проявлений плеврита без остаточных изменений на фоне адекватной ПТТ и назначения противовоспалительных препаратов.

При **Тб плевры (специфическом поражении плевры)** морфологическим субстратом являются туберкулезные бугорки на висцеральной или париетальной плевре, которые чаще возникают вследствие ретроградной лимфогематогенной диссеминации микобактерий, реже – при гематогенной диссеминации.

Плевра отличается высокой сенсibilизацией к антигенам МбТ, поэтому в ответ на попадание микобактерий возникает выраженная ответная реакция, что сопровождается накоплением экссудата и отложением фибрина в плевральной полости.

### **Патоморфологические изменения в плевре, характерные для специфического плеврита:**

- диссеминация с образованием множественных туберкулезных бугорков на париетальной и висцеральной плевре;
- формирование более крупных очагов, развитие казеозного некроза в образовавшихся очагах;
- развитие спаечного процесса и облитерация плевры при «естественном выздоровлении»: жидкость перестает накапливаться, когда происходят «слипание» висцеральной и париетальной плевры и облитерация плевральной полости.

При субплевральном расположении легочного поражения (очаги, инфильтрат и/или каверна) возможен контактный переход специфического процесса на плевру. Эмпиема плевры развивается при распространенных деструктивных формах Тб (фиброзно-кавернозный Тб, казеозная пневмония, диссеминированный Тб) в результате перфорации в плевральную полость казеозных масс.

Контактный путь развития туберкулезной эмпиемы характерен для больных ВИЧ-инфекцией.

### **Клинические проявления туберкулезного плеврита**

Клиническая картина туберкулезного плеврита многообразна и тесно связана с особенностями туберкулезного воспаления в плевральной полости и легких.

В зависимости от характера плеврального содержимого выделяют фибринозный (сухой) плеврит и экссудативный плеврит.

### **Фибринозный плеврит**

Фибринозный плеврит может быть самостоятельной формой заболевания в качестве начальной стадии экссудативного плеврита и (или) сочетаться с различными формами Тб легких, Тб внутригрудных лимфоузлов, реже – с внеторакальными локализациями Тб (урогенитальным, костно-суставным и др.).

Морфологическим субстратом этой формы плеврита является туберкулезное воспаление преимущественно в париетальной плевре с последующим расстройством циркуляции плевральной жидкости, но экссудации в плевральную полость не происходит. дальнейшее развитие патологического процесса приводит к организации фибрина и образованию в некоторых участках сращений между висцеральным и париетальным листками плевры. Ведущим клиническим проявлением при фибринозном плеврите является боль, связанная с актом дыхания, поворотами, наклонами туловища в стороны. Болевой синдром усиливается при наклоне в противоположную от поражения плевры сторону, при аускультации можно услышать шум трения плевры. Нередко пациентов беспокоит сухой кашель, возникающий рефлекторным путем за счет раздражения рецепторов плевры.

### **Экссудативный плеврит**

Начало заболевания может быть острым или подострым. Характерно наличие боли в грудной клетке на стороне поражения, которая уменьшается при накоплении жидкости. Выраженность синдрома воспалительной интоксикации варьирует от умеренной до значительной, температура – от субфебрильной до высокой. Тяжесть одышки напрямую зависит от объема плеврального выпота. При аускультации на стороне поражения определяется ослабление дыхания. Экссудат при туберкулезном плеврите чаще серозный, реже – геморрагический.

### **Диагностика туберкулезного плеврита**

Основаниями подозревать поражение плевры являются следующие жалобы: боль в грудной клетке при дыхании, шум трения плевры или резкое ослабление дыхания на стороне выпота при аускультации.

Рентгенологическими признаками, свидетельствующими о вероятном поражении плевры являются: гомогенное затемнение с косой верхней границей, гомогенное затемнение, прилежащее широким основанием к грудной клетке, диафрагме или средостению, утолщение плевры, нечеткость купола диафрагмы, сглаживание реберно-диафрагмального синуса, линзообразное гомогенное затемнение в проекции междолевой щели, наличие диастаза между листками плевры или утолщение плевральных листков.

### **Обследование пациента с поражением плевры в учреждениях ПМСП**

При обращении пациента с жалобами и/или при выявлении рентгенологической картины, характерными для поражении плевры, пациент должен быть обследован в учреждениях ПМСП с применением следующих методов:

- Рентгенография органов грудной клетки (обзорные рентгенограммы в прямой и боковой(ых) проекциях). Изменения на прямой рентгенограмме, как правило, появляются при наличии в плевральной полости не менее 200 мл жидкости. Однако на латеральной рентгенограмме органов грудной клетки (рентгено-

грамма в положении на «больном» боку) можно выявить уже 50 мл жидкости по появлении тупого заднего costo-диафрагмального угла.

Выполнение латерограммы оправдано только при невозможности проведения УЗИ плевральной полости.

- УЗИ плевральной полости;
- УЗИ органов брюшной полости по показаниям;
- СКТ органов грудной клетки и/или брюшной полости по показаниям.

Лабораторный диагностический минимум:

- 1) клинический анализ крови, мочи, обследования на ВИЧ-инфекцию;
- 2) исследования мокроты на КУМ 3-кратно;
- 3) при наличии изменений в легких – общий анализ мокроты, посев мокроты на флору, исследование мокроты на **ОК**.

Плевральная пункция с исследованием плевральной жидкости является обязательной и выполняется в оптимальной точке, установленной при УЗИ плевральной полости или при полипозиционной рентгеноскопии

Во время плевральной пункции проводится максимальная эвакуация жидкости, но не более 1500 мл за одну манипуляцию

Жидкость, полученная при плевральной пункции, должна быть направлена на следующие виды исследований:

- исследование физических свойств (количество, цвет, характер, прозрачность, цитоз и его формула, относительная плотность, проба Ривальта);
- цитологическое исследование окрашенных препаратов с обязательной цитограммой и исследованием на ОК;
- биохимическое исследование (определение белка, уровня глюкозы, рН, амилазы, ЛДГ);
- микробиологическое исследование (микроскопия с окраской на КУМ);
- бактериологическое исследование на неспецифическую микрофлору.

**При обследовании пациента в учреждениях ПМСП должны быть решены следующие задачи:**

- исключены или подтверждены острые состояния, требующие неотложной помощи: гемоторакс, эмпиема плевры, плеврит при ТЭЛА, синдром дресслера, острая абдоминальная патология;
- при сочетании плеврального выпота и инфильтрации в легком должен быть проведен курс адекватной антимикробной терапии вероятной пневмонии с последующей оценкой клинико-рентгенологической динамики;
- необходимо доказать и документировать рентгенологическими методами наличие или отсутствие патологии в легком и/или средостении.

При подтверждении наличия в плевральной полости трансудата пациент не подлежит обследованию и лечению в условиях противотуберкулезного учреждения и должен быть направлен в стационар общелечебной сети для дальнейшего лечения и наблюдения

При выявлении экссудата необходимо проведение обследования, направленного на верификацию его генеза.

При изолированном плеврите его туберкулезная этиология должна быть подтверждена обнаружением возбудителя в плевральной жидкости (методом микроскопии, посева, МгМ) и/или туберкулезных гранулем в материале биоптата плевры

При наличии патологических изменений в легких и/или средостении туберкулезная этиология плеврита считается доказанной при верификации туберкулезной природы изменений в легочной ткани и/или средостении

Ситуации, когда показан перевод в учреждения фтизиатрической службы для уточнения диагноза:

1. При обнаружении в мокроте, экссудате или другом материале КУМ, а также при выявлении других признаков, характерных для Тб легких или внеторакального Тб.

2. При сочетании изолированного серозного экссудативного плеврита и синдрома воспалительной интоксикации.

3. При выявлении серозного экссудативного плеврита у больных ВИЧ-инфекцией.

4. При отсутствии положительной динамики после проведенной адекватной антимикробной терапии предполагаемой пневмонии, осложненной плевритом (в случае наличия инфильтрата в легком).

При выявлении диссеминированного поражения легких при отсутствии аргументов в пользу септической пневмонии, диффузного заболевания соединительной ткани, метастатического поражения легких и других нетуберкулезных заболеваний.

### **Обследование пациента с поражением плевры в противотуберкулезном учреждении**

С целью верификации генеза плеврита в противотуберкулезном учреждении проводится углубленное обследование пациента с применением неинвазивных и инвазивных методов диагностики:

- Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой(ых) проекциях для уточнения объема и локализации поражения плевры, а также для оценки состояния легочной ткани и средостения.

- В случае обнаружения патологии в легких и/или средостении дальнейшая дифференциальная диагностика проводится исходя из выявленного рентгенологического синдрома в легких и/или средостении.

- УЗИ плевральной полости для оценки распространенности, характера поражения плевры (свободная или осумкованная жидкость, локальное утолщение плевры) и установления оптимальной точки для проведения плевральной пункции и/или пункционной биопсии плевры.

- УЗИ органов брюшной полости выполняется при дифференциальной диагностике Тб органов брюшной полости и забрюшинного пространства, первичной опухоли или метастатического поражения внутренних органов.

- СКТ органов грудной клетки проводится с целью уточнения характера изменений легких и/или средостения (в том числе перед планируемыми инвазивными вмешательствами) после максимального удаления плеврального выпота.

- Плевральная пункция является обязательной при обследовании пациента с экссудативным плевритом.

- Оптимальная точка для плевральной пункции устанавливается при УЗИ или рентгеноскопии. При пункции необходимо эвакуировать максимальное количество жидкости, однако не более 1500 мл за одну манипуляцию, с проведением ее комплексного лабораторного исследования (определение цитоза с формулой, удельного веса, биохимического состава, исследование аденозиндезаминазы, реакции Ривальта, исследования на микрофлору и обязательное исследование на КУМ/МБТ стандартными методами).

- В случаях невозможности разграничения экссудата и трансудата необходимо воспользоваться дополнительными критериями лайта.

- При выявлении эмпиемы или пиопневмоторакса лечебно-диагностические мероприятия должны проводиться в условиях отделения торакальной хирургии противотуберкулезного учреждения.

- Важно помнить, что при ТБ количество и внешний вид экссудата, содержание в нем фибрина и клеточный состав в значительной степени зависят от характера морфологических изменений в плевре. Клеточный состав плеврального выпота при Тб может меняться: в течение первой недели – нейтрофильный, на 2-3-й неделях заболевания – лимфоцитарный; позже – после повторных пункций и попадания крови в плевральную полость – он может стать эозинофильным.

- Туберкулинодиагностика с использованием внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ PPD-L, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFp10-ESAT6 0,2 мкг) или IGRA-тест. При оценке результатов кожных проб диагностическое значение будут иметь выраженная положительная и гиперергическая реакции.

- Фибробронхоскопия с комплексом биопсий и/или исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости проводится по показаниям, которые определяются изменениями в легких и/или средостении на рентгенограммах или СКТ органов грудной клетки.

- Фибробронхоскопия не играет самостоятельной роли в дифференциальной диагностике при отсутствии патологических изменений в легких и/или средостении.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (классическая рентгенография или СКТ) должно проводиться:

- после максимального удаления плеврального выпота, при массивном плевральном выпоте (до II-IV ребра), смещении средостения и дыхательной недостаточности эвакуация жидкости должна производиться в день госпитализации.

Методы этиологической диагностики туберкулеза 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 и/или плеврального выпота до начала химиотерапии). Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза Тб может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

- 1.1. Классические микробиологические методы.



1.1.1. Метод окраски по Цилю-Нельсену (обязательно).

1.1.2. Люминесцентная микроскопия (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).

1.2. МГМ (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-Нельсену и посев на кровяной агар). Принадлежность к микобактериям туберкулезного комплекса подтверждается молекулярными методами.

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

3. Определение ЛЧ возбудителя. В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды МГМ, исследование ЛЧ к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводятся после выявления ЛУ/МЛУ при проведении ТЛЧ к препаратам основного ряда. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами в дальнейшем исследование к этим препаратам может не проводиться.

3.1. Фенотипические методы – культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов.

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. МГМ – выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам.

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

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

### **Биопсийные методы дифференциальной диагностики плевритов**

1. Игловая (пбп), или чрескожная биопсия плевры, имеет важное значение в диагностике гранулематозных и опухолевых поражений плевры. Она выполняется пациентам с экссудативным плевритом неясного генеза при неинформативности цитологического исследования экссудата и подозрении на Тб или злокачественное поражение плевры. В случаях высокой вероятности Тб пункционную биопсию плевры можно проводить одновременно с первой плевральной пункцией.

Оптимальная точка для ПБП устанавливается по УЗИ или рентгеноскопии. При ПБП проводится взятие 3-5 кусочков из разных участков плевры с последующим цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованиями (микроскопия, посев на МБТ, определение ЛЧ МБТ микробиологическими и/или МгМ).

Всегда необходимо выполнять исследование МгМ и посев биоптата плевры на МБТ независимо от сроков проведения биопсии

2. Торакоскопия. Вопрос о проведении торакоскопии рассматривается в тех случаях, когда другие менее инвазивные исследования не позволяют установить диагноз.

Торакоскопия применяется, когда менее инвазивные методики (торакоцентез с комплексным исследованием плеврального выпота, чрескожная пункционная биопсия плевры) не позволяют установить этиологию поражения плевры

• Варианты торакоскопии при дифференциальной диагностике плевритов: классическая торакоскопия и ВТС.

• Выбор характера торакоскопии зависит от технического оснащения операционного блока медицинского учреждения.

Диагностический материал, полученный при торакоскопии, подлежит обязательному цитологическому, гистологическому и микробиологическому исследованиям (микроскопия на КУМ, молекулярно-генетическая детекция МБТ, посев на МБТ, определение ЛЧ молекулярно-генетическими и микробиологическими методами)

При неопределенном ответе морфолога (неспецифическое воспаление) или невозможности выполнения биопсийного исследования, а также при категорическом отказе пациента от инвазивных манипуляций необходимо проводить дифференциальную диагностику поражений плевры исходя из имеющихся клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

Вероятность туберкулезного генеза плеврита высока в следующих ситуациях:

- при изолированном (без поражения легких) серозном экссудативном плеврите преимущественно лимфоцитарного характера с признаками осумкования;
- при выявлении плеврита у пациента молодого возраста, который имел (имеет) контакт с больными туберкулезом и (или) болел туберкулезом ранее;
- при выявлении плеврита у пациента с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от уровня иммуносупрессии;
- при гиперергической внутрикожной пробе Манту с 2 ТЕ PPD-L и пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CF310-ESAT6 0,2 мкг).

Окончательный диагноз туберкулезного плеврита устанавливается на основании прямых (абсолютных) или совокупности косвенных признаков специфической этиологии поражения плевры.

**Прямые (абсолютные) признаки Тб плеврита:**

- обнаружение МБТ в экссудате;

- обнаружение казеозного некроза, специфической гранулемы или возбудителя в биоптате плевры;

• достоверные признаки активного Тб внутригрудных лимфоузлов, легких, бронхов.

#### **Косвенные признаки Тб плеврита:**

• указание на контакт с больным Тб;  
• гиперергическая реакция на пробу Манту или пробу с диаскинтестом;  
• постепенное начало заболевания или наличие продромального периода до острых клинических проявлений;

• массивный серозный, преимущественно лимфоцитарный (у больных ВИЧ-инфекцией – лимфоцитарный или лимфоцитарно-нейтрофильный) выпот;

• отсутствие патологических изменений в легочной ткани; отсутствие эффекта от терапии антибиотиками широкого спектра действия;

• склонность к формированию плевральных сращений, осумкованию жидкости.

Диагноз туберкулезного плеврита на основании косвенных признаков может быть установлен при высокой вероятности туберкулезного плеврита и исключении других поражений плевры и (или) отказе пациента от биопсийных исследований

При изолированном массивном серозном плеврите с лимфоцитарным характером экссудата у лиц молодого возраста (до 30 лет) возможно установление диагноза на основании косвенных признаков без проведения биопсии

До установления природы поражения плевры нельзя назначать СГКС

#### **Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита**

Критерии дифференциальной диагностики наиболее частых заболеваний, сопровождающихся поражением плевры:

Парапневмонический	Наличие инфильтрата в легком, документированного данными рентгенологического исследования; его рассасывание или значительное уменьшение после 10-12 дней адекватной антимикробной терапии с прекращением экссудации в плевральную полость
Злокачественный	Цитологическое или гистологическое подтверждение: обнаружение ОК (в экссудате и/или мокроте) или опухолевой ткани по данным ПБП, верификация первичного рака или отдаленных метастазов
Кардиогенный (левожелудочковый)	Клинические и функциональные признаки хронической сердечной недостаточности у пациента с патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, кардиомиопатии) с наличием преимущественно двустороннего выпота; эффективность адекватной терапии хронической сердечной недостаточности
Плеврит при остром панкреатите	Клинико-лабораторные и ультразвуковые признаки панкреатита. Плеврит появляется на высоте болевого

	абдоминального синдрома (или несколько дней спустя). Выпот чаще левосторонний, нейтрофильный, склонен к быстрому нагноению. Высокий уровень амилазы в плевральном экссудате
Синдром Дресслера	Эозинофильный экссудативный плеврит ± перикардит у больных в острый или подострый периоды инфаркта миокарда
Плеврит при ТЭЛА	Клиника ТЭЛА (боль в груди, одышка, кровохарканье) у пациентов с факторами риска (тромбофлебит, флеботромбоз вен нижних конечностей и малого таза, длительная иммобилизация, послеоперационный период, злокачественные новообразования, прием оральных контрацептивов), подтверждение ТЭЛА при СКТ-ангиографии

### Лечение туберкулезного плеврита

Лечение больных туберкулезным плевритом складывается из адекватной ПТТ и удаления плеврального экссудата. Кратность плевральных пункций зависит от скорости накопления экссудата. Внутривнутриплевральное введение медикаментов при серозном плеврите не рекомендуется.

#### *Химиотерапия*

Противотуберкулезная химиотерапия у пациентов с туберкулезным плевритом проводится с учетом ЛЧ возбудителя в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Тб органов дыхания (2014 г.).

#### *Патогенетическое лечение*

Цель патогенетической терапии при туберкулезном плеврите – ликвидация явлений воспаления и предупреждение формирования выраженных фиброзно-склеротических изменений плевры. Выбор средств патогенетической терапии туберкулезного плеврита определяется фазой туберкулезного процесса: плевральная экссудация, рассасывание экссудата, фиброзно-склеротические изменения.

1. СГКС применяются при массивной экссудации с быстрым накоплением выпота (преднизолон 15-30 мг/сут., в течение 7-14 дней с последующим снижением дозы по 5 мг каждые 7 дней). Общий курс терапии СГКС – 1-1,5 месяца.

При туберкулезном плеврите СГКС-терапия противопоказана: при отсутствии сведений о ЛЧ МБТ; отсутствии адекватной ПТТ в соответствии с данными ТЛЧ; гнойном характере выпота, наличии у пациента потенциального источника кровотечения. С особой осторожностью следует назначать СГКС-препараты больным ВИЧ-инфекцией при выраженной иммуносупрессии.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, диклофенак, мелоксикам, ибупрофен и др.) назначаются при умеренно выраженной экссудации плевральной жидкости или в продолжение противовоспалительной терапии после курса СГКС.

СГКС назначаются только на фоне проведения адекватного режима химиотерапии в соответствии с данными ТЛЧ МБТ
---

Противопоказания к плановому назначению СГКС при туберкулез-
--

ном плеврите:

- отсутствие сведений о ЛЧ МБТ
- отсутствие адекватной ПТТ в соответствии с данными ТЛЧ
- гнойный характер экссудата
- наличие у пациента потенциального источника кровотечения

### **Физиотерапевтическое лечение**

Физиотерапевтические методы при туберкулезном плеврите оказывают противовоспалительное и гипосенсибилизирующее воздействие. Курс физиотерапевтического лечения можно начинать через 1,5-2 месяца от начала адекватной химиотерапии и через 7-10 дней после прекращения накопления экссудата в плевральной полости, когда объем экссудата составляет менее 100 мл. Противопоказаниями к назначению физиотерапии являются гнойный характер экссудата и отсутствие адекватной ПТТ.

Курс физиотерапевтического лечения можно начинать через 1,5-2 месяца от начала адекватной химиотерапии и через 7-10 дней после прекращения накопления экссудата в плевральной полости, когда объем экссудата составляет менее 100 мл

Противопоказания к назначению физиотерапии:

- гнойный характер экссудата
- отсутствие адекватной ПТТ

### **Хирургическое лечение туберкулезного плеврита**

Проводится при развитии осумкованного плеврита, эмпиемы (острой и хронической) и при адгезивном плеврите. Используются методики дренирования плевральной полости, торакоскопической санации и, реже, декорткации легкого.

**Клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза:**

A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически;

A17. Туберкулез нервной системы;

A18. Туберкулез других органов;

A19. Милиарный туберкулез

**Применение метода ПЦР в реальном времени для определения контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза**

Распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) является одной из наиболее серьезных проблем борьбы с туберкулезом во всем мире, в частности в России. Оно в значительной степени связано с низкой эффективностью, точнее длительностью проведения, анализа лекарственной чувствительности МБТ при использовании традиционных микробиологических методов. Развитие молекулярно-биологических методов быстрого определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам основано на амплификации с использованием полимеразно цепной реакции (ПЦР) специфиче-

ских участков генов, кодирующих мишени лекарственных веществ, с определением мутаций, связанных с возникновением устойчивости. Основные методы анализа: определение мутаций с помощью секвенирования (определение нуклеотидных последовательностей) полученных ампликонов; гибридизация ампликонов на полосках (стрипах) с олигонуклеотидными ДНК-зондами, комплементарными к известным мутациям, метод line probe assay (LPA); гибридизация с ДНК-зондами в формате микробиочипа, технологии, основанные на ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) Наиболее часто встречающиеся мутации, связанные с возникновением устойчивости МБТ к рифампицину в гене *rpoB*, а для изониазида – в генах *katG* и *inhA*, хорошо изучены и установлены. Возможности практического применения этих методов активно обсуждаются в научной литературе. В клинической практике эти методы могут использоваться для быстрого (2 дня) определения лекарственной устойчивости к соответствующим препаратам и своевременной коррекции лечения, а также служить средством контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов, своевременного эпидемиологического расследования их трансмиссии. Изучение эффективности применения молекулярно-биологических методов, позволяющих быстро обнаруживать лекарственную устойчивость МБТ, должно, безусловно, быть основано и на сопоставлении с методами золотого стандарта, т.е. общепризнанными методами культурального (фенотипического) исследования для определения лекарственной чувствительности или устойчивости МБТ. Мы разработали на основе технологии ПЦР-РВ эффективный и технически доступный с использованием одностадийного анализа метод быстрого определения лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, этамбутол). Этот метод мы применяли для широкого исследования распространенности штаммов МБТ, особенно среди больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам – рифампицину и изониазиду – в 24 регионах Российской Федерации. При этом было проведено сопоставление результатов определения лекарственной устойчивости изучаемых (более 2 тыс.) штаммов МБТ, полученных методом ПЦР-РВ с результатами анализа тех же штаммов методами традиционного исследования в региональных микробиологических лабораториях. Кроме того, 100 штаммов МБТ, случайно выбранных из общего числа исследованных, были повторно тестированы с помощью культурального исследования методом пропорций в независимой лаборатории (НИИ прикладной микробиологии, Оболенск, Московской области), неоднократно и успешно участвовавшей в тестировании внешнего контроля качества лабораторных исследований.

#### **Материалы и методы.**

Штаммы МБТ. 22 референтных клинических штамма с известной характеристикой в отношении их устойчивости к рифампицину (12 штаммов были устойчивы к рифампицину при исследовании в жидкой культуре с помощью Bactec MGIT 960) любезно предоставлены ведущим научным сотрудником лаборатории микробиологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН О.А. Иртугановой. 20 штаммов МБТ были получены из супранациональной референс-лаборатории в Швеции от проф. С. Хоффнера в рамках реализации программы внешней оценки

качества лабораторных исследований. С целью изучения распространенности лекарственной устойчивости МБТ в регионах Российской Федерации были изучены 2002 клинических штамма, полученных из 24 областных и краевых противотуберкулезных диспансеров, расположенных в основных географических регионах РФ. Культуры МБТ были собраны по мере их получения в региональной лаборатории по случайной выборке в объеме 60-100 штаммов в зависимости от размеров обслуживаемого региона, исходя из принципа 1 пациент – 1 культура. При этом 70% или основная часть культур МБТ принадлежали пациентам, впервые выявленным, леченным не более 1 мес. В исследовании были отражены все основные федеральные округа РФ: Северо-Восток (Мурманск, Псков, Калининград) – 281 культура; Центральный федеральный округ (Москва, Брянск, Калуга, Владимир, Рязань, Смоленск, Воронеж, Ярославль) – 534 культуры; Поволжье (Нижний Новгород, Саратов, Самара, Волгоград) – 354 культуры; Южный федеральный округ (Ростов, Ставропольский и Краснодарский края) – 339 штаммов; Урал, Сибирь и Дальний Восток (Екатеринбург, Кемерово, Новосибирск, Иркутск, Красноярск, Якутск) – 494 культуры. Основная часть культур клинических штаммов МБТ была получена при культивировании на среде Левенштейна-Йенсена, и лекарственная чувствительность к рифампицину и изониазиду изучена стандартным методом абсолютных концентраций с определением роста микобактерий при критической концентрации 40 и 1 мкг/мл соответственно. Определение лекарственной чувствительности 100 случайно выбранных культур МБТ методом пропорций проводили на агаре Миддлбука 7Н10 ("Difco") с критическими концентрациями рифампицина (3 мкг/мл) и изониазида (0,2 и 1 мкг/мл). Культуру считали устойчивой к препарату, если число МБТ, выросших на среде с препаратом, было выше 1%. Пробоподготовка образцов и экстракция ДНК. Образцы ДНК выделяли из культур МБТ и образцов мокроты с помощью модифицированного метода R. Boom и соавт. с использованием кремниевых частиц с магнитным ядром.

К полученному объему осадков (образцы мокроты) или суспензии клеток МБТ добавляли 2 объема 6 М раствора гуанидина тиоцианата и инкубировали при встряхивании 10 мин. Затем центрифугировали на микроцентрифуге при 12 000 об/мин в течение 3 мин. В супернатант вносили 50 мкл магнитных кремниевых микрочастиц в концентрации 10 мг/мл. Инкубировали с микрочастицами при легком встряхивании в течение 15-20 мин. Частицы осаждали и отмывали дважды в 2,5 М растворе гуанидина тиоцианата с использованием специального магнитного штатива. Затем микрочастицы дважды отмывали в 70% растворе этанола и подсушивали при 60°C. Элюировали ДНК с поверхности частиц 80 мкл дистиллированной воды при 60°C в течение 10 мин. Собирали водные растворы образцов ДНК и хранили при –20°C до использования.

Определение мутаций в генах *groB*, *katG* и *iniA* проводили с помощью модифицированной аллель-специфичной ПЦР-РВ. Амилифицировали фрагменты ДНК указанных выше генов: 195 п. н. для *groB*; 217 и 248 п.н. для *katG* и *iniA* соответственно. Фрагменты включали участки с известными мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью. Система праймеров и флюорогенных зондов для проведения ПЦР-РВ с определением мутаций в этих генах описана в нашей статье, направленной в печать.

Принцип метода состоит в использовании наряду с линейным флюорогенным ДНК-зондом (TaqMan) [17], детектирующим наличие ДНК МБТ, системы из 3 специальным образом сконструированных аллель-специфичных праймеров, меченных различными флюоресцентными метками на 5'- конце, комплементарных олигонуклеотиду, содержащему гаситель флюоресценции на 3'- конце. При отсутствии мутации в реакции срабатывают немеченные праймеры и линейный флюорогенный TaqMan-зонд. При наличии одной из мутаций в анализируемом фрагменте соответствующего гена встраивается аллель-специфичный праймер с освобождением гасителя, в результате чего фиксируется рост флюоресценции соответствующей метки, что регистрируется в соответствующем окне измерения флюоресценции. Таким образом, в одной пробирке наблюдается до 3 точек мутации.

Аmplификацию проводили по программе: 10 мин. – 94°C; 50 циклов: 20 с. – 94°C, 50 с. – 58°C (groB) или 62°C (katG, inhA) с помощью прибора АНК-32 (Институт аналитического приборостроения, Санкт-Петербург), обладающего возможностью измерения флюоресценции в 4 различных каналах.

Применение метода ПЦР в реальном времени для определения контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза.

Термины:

БЛ – бактериологическая лаборатория

КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБ – микобактерии

МБТ – микобактерии туберкулеза

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ППС – плотные питательные среды

ПТП – противотуберкулезный препарат

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТБ – туберкулез

Ц-Н – окраска по Циллю-Нельсену

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ-ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

LED – (Light Emission Diode) светодиод



## 19. ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

### **Определения**

Урогенитальный туберкулез (УГТ) – инфекционно-воспалительное заболевание органов мочеполовой системы, изолированно или в любом сочетании, вызванное *M. tuberculosis* (МБТ) или *M. bovis*. При выявлении на ранних стадиях лечивается консервативно, осложнения устраняются хирургическими способами.

Урологический туберкулез (УТ) – инфекционно-воспалительное заболевание органов мочевой и мужской половой систем, изолированно или в любом сочетании, вызванное *M. tuberculosis* (МБТ) или *M. bovis*.

Генитальный туберкулез (ГТ) – инфекционно-воспалительное заболевание органов половой системы (соответственно, женской – ЖГТ, мужской – МГТ); изолированно или в любом сочетании, вызванное *M. tuberculosis* или *M. Bovis*.

Туберкулез почек (нефротуберкулез) – инфекционно-воспалительное заболевание паренхимы почек, вызванное *M. tuberculosis* или *M. bovis*; подразделяется на 4 стадии в зависимости от степени деструкции тканей.

Туберкулез мочевых путей – инфекционно-аллергическое воспаление чашечно-лоханочного комплекса, верхних и нижних мочевыводящих путей, вызванное *M. tuberculosis* или *M. bovis*; проходящее стадии отека, инфильтрации, изъязвления и рубцевания. Вторичен по отношению к нефротуберкулезу.

Генерализованный УГТ (гУГТ) – туберкулез почек и половых органов, развившийся одновременно.

Сочетанный УГТ – одновременное развитие туберкулезного воспаления в органах мочевой (мочеполовой) системы и в любом ином органе вне мочеполовой системы.

### **Эпидемиология**

До появления противотуберкулезных препаратов каждый пятый стационарный больной страдал туберкулезом почек, более 1/3 всех почечных нагноений были туберкулезного происхождения.

В настоящее время УГТ стоит на первом месте в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в странах с высоким уровнем заболеваемости, где доля УГТ достигает 33,7-45,5 %, и на третьем месте – в странах, благополучных по туберкулезу. В развитых странах у 2-10 % больных туберкулезом легких имеется также УГТ. У 20% больных туберкулезом легких со временем развивается экстрапульмональное проявление, наиболее часто – в мочеполовой системе. В России последние годы УГТ уступил лидирующие позиции костно-суставному туберкулезу.

### **5. Этиология урогенитального туберкулеза**

Наиболее часто встречается УГТ, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (80-95 % случаев). Поскольку туберкулез – антропозоонозное заболевание, не потеряла своей актуальности и *M. bovis*, на долю которой в некоторых странах приходится до 20%. *M. bovis* бывает причиной развития туберкулеза мочевого пузыря после БЦЖ-терапии по поводу рака мочевого пузыря.

### **Факторы высокой вероятности (ФВВ) УГТ:**

- тесный контакт с туберкулезной инфекцией,

- туберкулез любой локализации, перенесенный ранее или активный в момент обращения,
- хронические инфекции уrogenитального тракта, склонные к рецидивам, резистентные к стандартной терапии,
- упорная дизурия,
- прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря,
- стерильная пиурия,
- пиурия в 3-х порциях у больного эпидидимитом,
- пиоспермия, гемоспермия,
- пиурия, гематурия,
- свищи в поясничной области, в промежности, свищи мошонки.

ФВВ УГТ имеют вспомогательное значение при диагностике

### **Классификация урогенитального туберкулеза**

Классификация любого заболевания имеет основополагающее значение, поскольку позволяет определить тактику ведения пациента и прогноз. Клиническая классификация урогенитального туберкулеза включает туберкулез мочевой системы, объединяющий туберкулез почек и мочевыводящей системы, а также туберкулез половых органов.

#### **I. Туберкулез мочевой системы:**

##### **1. Туберкулез почек**

- Туберкулёз паренхимы почек (1-я стадия, бездеструктивная форма), подлечит только консервативному лечению.
- Туберкулёзный папиллит (2-я стадия, ограниченно-деструктивная форма), подлечит консервативному лечению, хирургические пособия показаны при развитии осложнений.
- Кавернозный нефротуберкулёз (3-я стадия, деструктивная форма), возможно излечение консервативным путем с трансформацией каверны в санированную кисту, но, как правило, химиотерапия дополняется оперативным лечением.
- Поликавернозный нефротуберкулёз (4-я стадия, распространенно-деструктивная форма) – форма, бесперспективная для консервативного излечения, показана нефрэктомия).

Осложнения нефротуберкулеза: хроническая почечная недостаточность (ХПН), формирование свища поясничной области вследствие прорыва каверны почки в паранефральное пространство, артериальная гипертензия.

2. Туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры) всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек.

#### **II. Туберкулез мужских половых органов:**

- Туберкулёзный эпидидимит (одно- или двусторонний).
- Туберкулёзный орхоэпидидимит (одно- или двусторонний).
- Туберкулёз предстательной железы (инфильтративная форма или кавернозная).
- Туберкулёз семенных пузырьков.
- Туберкулёз полового члена.

Осложнения туберкулеза мужских половых органов: свищи мошонки и промежности, бесплодие, сексуальная дисфункция.

**Туберкулез женских половых органов: туберкулез вульвы, шейки матки, эндометрия, туберкулезный сальпингоофорит.**

Генерализованный мочеполовой туберкулез – одновременное поражение органов мочевой и половой систем; как правило, сопровождается развитием осложнений. Микобактериурия обязательна при туберкулёзе паренхимы почек и возможна при других формах нефротуберкулёза; при ГТ МБТ выделяют не всегда. В диагнозе указывают помимо стадии заболевания бактериовыделение и группу диспансерного учета (ГДУ), а также шифруют согласно рубрике международной классификации болезней МКБ-10. Учитывается наиболее тяжелая форма УГТ (больной поликавернозным нефротуберкулезом с одной стороны и папиллитом с другой учитывается как больной туберкулезом почек 4-й стадии).

Таким образом, заключительный диагноз может звучать, например, так: А18.1

Туберкулез паренхимы почек, МБТ+ГДУ-1. Или: А18.1.2 Поликавернозный туберкулез правой почки с отсутствием функции, туберкулезный папиллит слева.

Туберкулез правого мочеточника, туберкулез мочевого пузыря 3-й стадии. ХПН-1. МБТ+. ГДУ-1.

#### **Характеристика форм урогенитального туберкулеза**

**Туберкулез паренхимы почек** – минимальная, начальная бездеструктивная форма нефротуберкулеза (1-я стадия), когда возможно не только клиническое, но и анатомическое излечение. При туберкулезе паренхимы почек на урограммах строение чашечно-лоханочной системы обычное, ни деструкция, ни ретенция не определяются. В анализах мочи у детей патологических изменений может не быть, хотя у взрослых, как правило, обнаруживают умеренную лейкоцитурию. Микобактериурия при здоровых почках, даже во время первичной или вторичной бактериемии, невозможна – возбудитель туберкулеза не фильтруется через здоровые клубочки, поэтому обнаружение микобактерии туберкулеза в моче всегда является признаком заболевания. Обязательна бактериологическая верификация туберкулеза паренхимы почек. Выделить стороны поражения при туберкулезе паренхимы невозможно, поэтому это заболевание всегда считается двусторонним. Осложнения развиваются крайне редко. Исход при благоприятном течении – клиническое и анатомическое излечение; формирование мелких кальцинатов в паренхиме почки; при неблагоприятном – прогрессирование туберкулезного воспаления с формированием субкортикальной каверны или туберкулезного папиллита.

**Туберкулезный папиллит** (2-я стадия, ограниченно-деструктивная форма) может быть одно- и двусторонним, единичным и множественным. Микобактериурию удается зафиксировать не всегда; осложняется, как правило, туберкулезом мочевыводящих путей. Подлежит консервативному излечению; при неадекватной этиопатогенетической терапии возможно формирование стриктуры мочеточника, что требует оперативной коррекции. Исход при благоприятном течении – развитие рубцовой деформации чашечно-лоханочного комплекса, формирование посттуберкулезного пиелонефрита. Исход при неблагоприятном течении – прогресси-

рование процесса с формированием каверн почки, распространение воспаления на мочевые пути.

**Кавернозный туберкулез почки** – (3-я стадия, деструктивная форма)

- патогенетически развивается двумя путями
- из туберкулеза паренхимы или из папиллита.

В первом случае формируется субкортикальная каверна, не сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой; клиническая картина аналогична таковой при карбункуле почки. Диагностируется субкортикальная каверна, как правило, патоморфологически после операции в общей лечебной сети.

Во втором случае формирование каверны идет за счет распространения деструкции сосочка.

Кавернозный нефротуберкулез может быть одно- и двусторонним; возможна ситуация, когда в одной почке диагностируют туберкулезный папиллит, а в другой – каверну. В этом случае пациент наблюдается по более тяжелой форме заболевания. Осложнения развиваются более чем у половины больных. Как правило, кавернозный нефротуберкулез требует хирургического пособия. Полного излечения добиться невозможно, хотя применение методик комплексной этиопатогенетической терапии позволяет в некоторых случаях трансформировать каверну почки в санированную кисту.

Благоприятный исход – трансформация каверны в санированную кисту; формирование посттуберкулезной деформации чашечно-лоханочной системы.

Неблагоприятный исход – прогрессирование деструкции с развитием поликавернозного нефротуберкулеза, развитие туберкулеза мочевыводящих путей.

**Поликавернозный туберкулез почки** (4-я стадия, распространенно-деструктивная форма) предполагает наличие нескольких каверн, что ведет к резкому снижению функции органа. Как крайний случай, возможен пионефроз с формированием свища. Вместе с тем возможно и самоизлечение, так называемая «аутоампутация почки» – имбибирование каверн солями кальция и полная облитерация мочеточника. Осложнения развиваются почти всегда; вероятно наличие туберкулезного очага в контрлатеральной почке. Как правило, излечивается органосохраняющей операцией.

Туберкулез мочеточника обычно развивается в нижней трети, поражая везикоуретеральное соустье. Однако возможно множественное поражение мочеточника с «четкообразной» деформацией, развитие стриктур, что приводит к быстрой гибели почки, даже в случае ограниченного нефротуберкулеза.

Туберкулез мочевого пузыря подразделяют на стадии]:

1-я стадия – бугорково-инфильтративная;

2-я стадия – эрозивно-язвенная;

3-я стадия – спастический цистит (ложный микроцистис) – по сути гиперактивный мочевой пузырь;

4-я стадия – истинное сморщивание мочевого пузыря вплоть до полной облитерации.

1-я и 2-я – подлежат консервативному лечению противотуберкулезными препаратами, 3-я стадия – является показанием к назначению дополнительно тропсия хлорида, 4-я стадия – показание к цистэктомии с последующей кишечной

пластикой. В настоящее время выделяют еще одну форму туберкулеза мочевого пузыря – ятрогенную, вследствие инстилляций БЦЖ больному раком мочевого пузыря.

**Туберкулез уретры.** В настоящее время диагностируют редко, на стадии сформировавшейся стриктуры.

**Туберкулез предстательной железы.** По данным аутопсий, туберкулезное поражение предстательной железы встречается у 77% больных с распространенными формами туберкулеза легких, как правило, прижизненно не диагностируемое. У 79% больных туберкулезный простатит сочетается с нефротуберкулезом, у 31% – с туберкулезом яичка и его придатка; в 5% случаев выявляют изолированный туберкулез простаты.

**Туберкулез придатка яичка/яичка.**

У 62% больных орхоэпидидимитом диагностируют также нефротуберкулез. У каждого третьего пациента развивается двустороннее поражение придатков. Изолированный туберкулезный эпидидимит встречается в 22% – всегда как случайная интраоперационная находка. До 12% больных имеют свищи мошонки.

**Туберкулез полового члена.**

В настоящее время выявляют преимущественно как осложнение внутрипузырной БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря.

Клинические проявления

Клиническая картина УГТ не имеет патогномоничных симптомов, что обуславливает трудность своевременной диагностики. При туберкулезе почек больные предъявляют жалобы на боль в поясничной области (до 80%), нарушение мочеиспускания (до 54%). При вовлечении в процесс мочевыводящих путей может быть почечная колика (24%), возможны эпизоды макрогематурии (до 20%). Туберкулез простаты также проявляется болью в промежности и нарушением мочеиспускания, у половины больных присутствует гемоспермия. При туберкулезном орхоэпидидимите, который всегда начинается с воспаления придатка, наблюдается увеличение в размере скротальных органов, боль; в 68% заболевание начинается остро. Симптомы интоксикации для УГТ не характерны.

Диагностика. Диагноз УГТ может быть установлен на основании обнаружения МБТ любым способом в любом патологическом материале, относящемся к мочеполовой системе, на основании типичной патоморфологической картины операционного или биопсийного материала, рентгенологической картины, а также на основании результатов провокационных проб, терапии *ex juvantibus*, клинических особенностей течения инфекций урогенитального тракта (рефрактерность к стандартной антибактериальной терапии, рецидивирующее течение) при наличии ФВВ.

Анамнез. При сборе эпидемического анамнеза у пациентов с подозрением на УГТ следует установить: наличие контакта с туберкулезной инфекцией, указание на перенесенный ранее или имеющийся в настоящее время туберкулез любых локализаций, особенно диссеминированные формы; наличие в семье детей с гиперэргическими туберкулиновыми пробами.

При сборе медицинского анамнеза у пациентов с подозрением на УГТ ключевыми моментами являются: длительное течение инфекции мочеполовой систе-

мы, резистентной к стандартной терапии, с частыми рецидивами, упорная дизурия у больного пиелонефритом, прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря, почечная колика при отсутствии камня, гематурия, гемоспермия.

**Физикальное обследование:** Внешний осмотр больного УГТ дополнительной диагностической информации не дает, habitus phthisicus, свойственный больному туберкулезом легких, при УГТ встречается редко, только в случае сочетания с туберкулезом легких или абдоминальных органов. При осмотре следует обратить внимание на функционирующие свищи любой локализации, и на зажившие свищи с грубой деформацией. При остром течении туберкулезного эпидидимита пальпируется значительно увеличенный плотный бугристый придаток, интимно спаянный с яичком, пальпация резко болезненна. При торпидном течении заболевания определяется плотный бугристый придаток, хорошо отграниченный от яичка, плотный бугристый семявыносящий проток. Пальпация мало- или безболезненна; в 35-40 % встречается двустороннее поражение. Ректальное исследование больного туберкулезом простаты также представляет неспецифичную картину: умеренно увеличенная болезненная крупнобугристая железа не позволяет сразу заподозрить специфическое воспаление. Навести на мысль о туберкулезе должны свищи мошонки и промежности.

**Ключевые точки диагностики:**

**Эпидемический анамнез:** контакт с туберкулезной инфекцией, перенесенный ранее или имеющийся в настоящее время туберкулез любых локализаций, наличие в семье детей с гиперергическими туберкулиновыми пробами.

**Медицинский анамнез:** длительное течение инфекции мочеполовой системы, резистентной к стандартной терапии, с частыми рецидивами; упорная дизурия у больного пиелонефритом, прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря, почечная колика при отсутствии камня, гематурия, гемоспермия.

**Физикальное обследование:** свищи любой локализации

**Общеклинические анализы.** При туберкулезе почек в 90-100 % случаев обнаруживают лейкоцитурию, в 50-60 % – гематурию. В доантибактериальный период патогномичной для УГТ считалась асептическая пиурия, т.е. повышенное содержание лейкоцитов в анализе мочи при отсутствии роста микрофлоры. В настоящее время этот симптом потерял свою актуальность, поскольку у 75% больных наряду с туберкулезом почек диагностируют неспецифический пиелонефрит, и, таким образом, микрофлора в моче присутствует.

**Бактериологическое исследование.** Абсолютно патогномично для УГТ обнаружение *M. Tuberculosis* в моче или дериватах половых желез, однако в последние годы высеваемость возбудителя не превышает 38%. Для улучшения возможности выявления микобактерии необходимо повторное исследование патологического материала (моча, эякулят, секрет простаты, менструальная кровь, отделяемое свищей) методом посева на плотные среды, на жидкие среды, методом ПЦР. Для бактериологического исследования среднюю порцию утренней мочи собирают в стерильную емкость

с крышкой, после деликатного туалета наружных половых органов; до начала приема антибактериальных препаратов.

Больному рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта необходимо выполнить бактериологическое исследование осадка мочи, секрета простаты, эякулята на МБТ в момент обострения любым из доступных методов; оптимально – всеми (микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену мазка или люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы, основанные на применении ПЦР, посев на плотные среды Финн-2 и Левенштейна-Йенсена, посев диагностического материала на жидкие питательные среды (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированных систем культивирования, например, ВАСТЕС MGIT 960, с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя. Неоптимальная предшествующая терапия по поводу урогенитальных инфекций резко снижает возможность выявления МБТ культуральным способом; методом выбора в таком случае является проведение молекулярно-генетической диагностики.

При подозрении на УГТ показано бактериологическое исследование патологического материала максимально возможным набором методов:

- микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену препарата или люминесцентная микроскопия,

- молекулярно-генетические методы, основанные на применении полимеразной цепной реакции (ПЦР),

- посев на жидкие питательные среды (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированных систем культивирования, например, ВАСТЕС MGIT 960, с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя,

- посев на плотные среды Финн-2 и Левенштейна-Йенсена с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя,

- автоматизированный тест амплификации нуклеиновой кислоты (GeneXpert Mtb/Rif) для одновременного выявления МБТ и определения ее устойчивости к рифампицину.

Патологическим материалом является осадок утренней мочи, секрет простаты, эякулят, моча, полученная после массажа простаты и после эякуляции, биоптаты мочевого пузыря и предстательной железы, менструальная кровь, отделяемое свищей, операционный материал.

### **Патоморфологическое исследование.**

Патоморфологически в операционном материале или в биоптатах определяются гранулемы, казеозный некроз, однако эти изменения нестойки, и, если пациент получал антибактериальную терапию фторхинолонами, амикацином по поводу ошибочно диагностированной инфекции мочеполовой системы, под маской которой протекал УГТ, специфические гистологические изменения трансформируются в фиброз. Следует ткани окрашивать также методом Циля-Нильсена для обнаружения МБТ, возможно проведение иммуногистохимического исследования.

### **Лучевые методы исследования**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, предстательной железы, органов мошонки дает только косвенные признаки, позволяющие заподозрить УГТ. Поскольку туберкулез простаты в 79% сочетается с туберкулезом почек, а при хроническом простатите почки интактны, обнаружение ретенции чашечно-лоханочной системы или, тем более, деструкции паренхимы почек у больного хроническим простатитом свидетельствуют в пользу туберкулезной этиологии воспаления простаты. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. Поскольку туберкулез простаты в 79% сочетается с туберкулезом почек, а при хроническом простатите почки интактны, обнаружение ретенции чашечно-лоханочной системы или, тем более, деструкции паренхимы почек у больного хроническим простатитом свидетельствуют в пользу туберкулезной этиологии воспаления простаты. Трансректальное ультразвуковое исследование простаты с доплерографией.

Туберкулёз простаты приводит к нарушениям ее структуры в виде участков повышенной и пониженной эхогенности, наличия гипер- и гипоехогенных включений, диагностируемых во время трансректального ультразвукового исследования. Причем при хроническом простатите поражается преимущественно периферическая зона, а туберкулёз захватывает и периферическую, и центральную. Туберкулёз простаты к тому же в полтора раза чаще сопровождается развитием простатолитиаза, чем неспецифический простатит. В данном случае можно интерпретировать картину кальциноза железы как обызвествление туберкулёзных очагов

Высокоинформативно рентгенологическое обследование: экскреторная урография, уретрография, компьютерная мультисрезовая томография с болюсным усилением, однако характерные туберкулезные каверны свидетельствуют о запущенном, осложненном процессе, когда медикаментозное излечение невозможно. Следует иметь в виду, что каверны почки и предстательной железы не закрываются никогда, в самом благоприятном случае они могут трансформироваться в санированную кисту, но и при этом будет сохраняться высокий преморбидный фон, большой риск присоединения вторичной инфекции либо рецидива основного заболевания

### **Инструментальное исследование**

Цистоскопия показана больным УГТ при наличии нарушений мочеиспускания. Упорная дизурия у больного туберкулезом почек любой стадии является основанием для выставления диагноза «туберкулез мочевого пузыря».

Патоморфоз УГТ привел в значительной степени к утрате характерной цистоскопической картины; патоморфологическая верификация также может быть получена не более чем в 12% случаев. Наличие патологических элементов на слизистой и (или) дизурии является показанием для выполнения щипцовой биопсии стенки мочевого пузыря с захватом подслизистого слоя. Для повышения эффективности диагностики биоптат мочевого пузыря следует отправлять не только на патоморфологическое исследование, но и на бактериологическое – как минимум, методом ПЦР.

Уретеропиелоскопия с биопсией позволяет выявить туберкулез мочеточника в стадии инфильтрации или изъязвления. Уретроскопия позволяет выявить воспаление семенного бугорка и стриктуру уретры.



Биопсия предстательной железы выполняется после исключения каверн посредством уретрографии; биоптат также необходимо направлять и на патоморфологическое, и на бактериологическое исследование.

### **Провокационные пробы**

Внутрикожные пробы с туберкулином (проба Манту) и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест) имеют недостаточную чувствительность у больных УГТ, и не могут служить основанием для подтверждения диагноза. В диагностике туберкулеза мочеполовой системы применяется 2 вида провокаций:

- туберкулиновая – проба Коха с подкожным введением туберкулина (20-100 ТЕ). Исходно и в течение 48 часов после введения туберкулина продолжают термометрию через каждые 2 часа, дважды повторяют общий анализ крови и пробу Нечипоренко, а также выполняют бактериологическое исследование мочи и эякулята. При оценке пробы учитываются следующие показатели:

- Общая реакция – ухудшение самочувствия, повышение температуры, усиление дизурии. Важным является анализ гемограммы - при положительной пробе нарастает или появляется лейкоцитоз, увеличивается СОЭ, падает абсолютное число лимфоцитов.

- Уколочная реакция – возможно образование гиперемии и инфильтрата в месте введения туберкулина.

- Очаговая реакция – увеличение или появление лейкоцитурии, гематурии, микобактериурии.

При наличии очаговой реакции и хотя бы двух других параметров мы можем диагностировать туберкулез. Бактериологическая верификация диагноза появляется значительно позже, иногда лишь через 3 месяца. Тем не менее, подкожное введение туберкулина повышает высеваемость микобактерии туберкулеза при мочеполовом туберкулезе на 4-15 %.

Лазерная провокация. Противопоказана при дифференциальной диагностике с опухолевым процессом. Лазерную пробу выполняют следующим образом. При поступлении после клинического осмотра и определения показаний к проведению провокационной пробы больному делают общие анализы мочи и крови, пробу Нечипоренко, посев мочи на МБТ и люминесцентную микроскопию осадка мочи на МБТ. Затем ежедневно проводят транскутанное локальное облучение, применяя инфракрасный (ИК) лазер, генерирующий непрерывное излучение с длиной волны 0.89 мкм. Плотность мощности – 10 мВт/см<sup>2</sup>. Через 10 дней больному повторяют клинические и бактериологические анализы и при появлении (усилении) лейкоцитурии или эритроцитурии, а также при падении абсолютного числа лимфоцитов периферической крови на 18% и более, диагностируют активный нефротуберкулез.

### **Терапия ex juvantibus (тест-терапия)**

Терапия ex juvantibus I типа предполагает неспецифическое поражение мочеполовой системы; назначают только те препараты, которые заведомо не оказывают угнетающего влияния на микобактерию туберкулеза и к которым сохранена высокая чувствительность в регионе: фосфомицин, гентамицин, фуразидин. Одновременно назначают патогенетическое лечение: нестероидные противовоспалительные

тельные препараты (кетотифен, нимесулид), фитотерапию (канефрон). Продолжительность терапии *ex juvantibus* 1 типа – 10 дней. Существенный терапевтический эффект позволяет отвергнуть диагноз уротуберкулез.

Терапия *ex juvantibus* 2 типа подразумевает назначение 3-х противотуберкулезных препаратов узконаправленного действия (изониазид, пиразинамид, этамбутол). Получение отчетливой положительной динамики со стороны клинической картины и лабораторных показателей свидетельствует о туберкулезной этиологии процесса и требует изменения схемы лечения на стандартную и проведения всего комплекса этиопатогенетических мероприятий. Больные, получающие пробное лечение 2-го типа, подлежат диспансерному учету по 0 группе. Терапия *ex juvantibus* 2 типа в настоящее время имеет ограниченное применение, поскольку возможно получение ложно-отрицательных результатов в случае резистентности возбудителя.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциально-диагностический ряд УГТ включает мочекаменную болезнь, неспецифические инфекционно-воспалительные и онкологические заболевания органов мочеполовой системы. Сложность дифференциальной диагностики обусловлена схожестью ряда клинических и лабораторных проявлений (боль, дизурия, макрогематурия, почечная колика, гемоспермия); кроме того, возможно сочетание этих заболеваний. Так, одновременное развитие туберкулеза почки и мочекаменной болезни наблюдается с частотой до 45%.

Диагноз УГТ достоверно исключен, если ни в одном образце ни одного вида патологического материала ни одним методом не найдена МБТ, патоморфологическое исследование биоптата не выявило признаков туберкулезного воспаления, на рентгенограммах нет признаков деструкции, объем мочевого пузыря в пределах физиологической нормы, провокационные пробы отрицательные, терапия *ex juvantibus* 1 типа дала положительный результат; отсутствуют свищи.

**Лечение.**

Лечение больных УГТ – прерогатива противотуберкулезных учреждений. Больному назначают не менее 4 противотуберкулезных препаратов одновременно на срок не менее 6-и мес. (при множественной лекарственной устойчивости возбудителя до двух лет) последующим 2-месячным реабилитационным курсом во фтизиоурологическом санатории.

**Этиотропное лечение**

Выбор режима химиотерапии основывается на результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами. При отрицательных результатах микробиологического и молекулярно-генетического исследования диагностического материала или при положительном результате молекулярно-генетического исследования, но недостаточном количестве материала для определения лекарственной чувствительности возбудителя основывается на данных анамнеза о риске множественной лекарственной устойчивости, который имеют:

- заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (множественная лекарствен-

ная устойчивость возбудителя у вероятного источника заражения должна быть документирована);

- больные туберкулезом, ранее получивших два и более неэффективных курсов химиотерапии;

- больные с рецидивом туберкулеза и с другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду или рифампицину;

- больные туберкулезом с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса после контролируемого приема 90 доз препаратов,

- больные туберкулезом с сохраняющимся или появившимся вновь бактериовыделением после контролируемого приема не менее 60 суточных доз по I, II или III стандартным режимам химиотерапии и не имеющих результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, при отсутствии других причин неэффективности лечения и обеспечении приверженности больного к лечению;

- больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам и при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам вне зависимости от количества принятых доз.

Лечение больных УГТ проводится по общим принципам лечения туберкулеза с учетом противопоказаний и особенностей течения процесса данной локализации. Так, стрептомицин и канамицин не рекомендуются при УГТ в связи с высокой нефротоксичностью и способностью усиливать фиброзирование; туберкулез мочевыводящих путей также является противопоказанием для назначения стрептомицина и канамицина. Среди фторхинолонов оптимальным является левофлоксацин, т.к. спарфлоксацин и моксифлоксацин не обеспечивают бактерицидную концентрацию препарата в моче. Рифампицин и стрептомицин противопоказаны больным УГТ после трансплантации почки. Гематурия является противопоказанием для назначения этамбутола, так как он может усилить гематурию. Следует учесть, что исследований безопасности применения бедаквилина и линезолида у больных УГТ не проводилось, поэтому они применяются при строгом контроле за функцией почек (по клиренсу креатинина).

Ряд препаратов обладают дополнительными ценными свойствами в лечении УГТ: аминосалициловая кислота оказывает антипростагландиновый эффект, что важно при поражении органов малого таза.

Циклосерин высоко активен в отношении кишечной палочки, что усиливает эффект при сочетании нефротуберкулеза с неспецифическим пиелонефритом. Амоксициллина клавуланат рекомендуется назначать в комбинации с меринемом или имипенемом для потенцирования эффекта. Больным УГТ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающим антиретровирусную терапию, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия рифампицина и ряда антиретровирусных препаратов. При возможных негативных взаимодействиях вместо рифампицина больному назначается рифабутин.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Четвертый (IV) стандартный режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной лекарственной

чувствительности к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

В фазе интенсивной терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают шесть препаратов: капреомицин, левофлоксацинили, пипразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту.

Четвертый (IV) индивидуализированный режим химиотерапии назначают больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину и чувствительностью к офлоксацину при известных результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам второго ряда.

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

#### **Патогенетическое лечение**

При УГТ показано назначение антиоксидантов (витамин Е, тиосульфат натрия), фитотерапии); при туберкулезе мочевого пузыря 3-й стадии – тропсия хлорид. Туберкулез предстательной железы – показание для назначения препаратов для лечения доброкачественной гипертрофии простаты, средств, влияющих на обмен веществ в предстательной железе, и корректоров уродинамики, фитотерапии. Обычно этиопатогенетическая и симптоматическая терапия подбирается пациенту индивидуально, с учетом диагноза согласно приведенной выше классификации, осложнений и сопутствующих заболеваний.

#### **Хирургическое лечение урогенитального туберкулеза**

УГТ как любое другое инфекционное заболевание мочеполовой системы, при своевременной диагностике может и должен быть излечен консервативно, комплексом противотуберкулезных и патогенетических препаратов. Хирургическое лечение выполняют при распространении деструкции по 3-4 стадии нефротуберкулеза, развитии осложнений.

## Список использованной литературы

1. Фтизиатрия, М.И. Перельман, г. Москва, изд. «Медицина», 2004 г.
2. Туберкулез у детей и подростков, Л.Б. Худзик, г. Москва, изд. «Медицина», 2004 г.
3. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней, В.И. Покровский, г. Москва, изд. «Медицина», 1993 г.
4. Инфекционные и паразитарные болезни человека, Б.Л. Черкасский, г. Москва, изд. «Медицинская газета», 1994 г.
5. Инфекционные болезни и эпидемиология, В.И. Покровский, г. Москва, изд. «Гэотар-Мед», 2003 г.
6. Федеральный закон №77-ФЗ от 18.06.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации приказ от 29 декабря 2014 №951 «Об утверждении рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания».
8. Постановление Правительства РФ №892 от 25.12.2001г. «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в РФ».
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ №58 от 18.05.2010г. «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».
10. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
11. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика туберкулеза. СП 3.1.1295-03», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.04.2003 г.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1224н от 29.12.2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации».
13. Постановление Правительства РФ № 54 от 06.02.04г. «О медицинском освидетельствовании осужденных, представляемых к освобождению от отбывания наказания в связи с болезнью».
14. Федеральный закон № 115-ФЗ от 25.07.2002 г. «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации».
15. Постановление Правительства РФ № 645 от 17.11.2004 г. «Об утверждении Правил обеспечения лиц, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с туберкулёзом, и больных туберкулёзом бесплатными медикаментами для лечения туберкулёза в амбулаторных условиях и федеральных специализированных медицинских учреждениях».
16. Приказ МЗ РФ № 50 от 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

17. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 93 от 21.12.2007 г. «Об усилении мероприятий по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации».

18. Приказ МЗиСР РФ № 690 от 02.10.2006 г. «Об утверждении учетной документации по выявлению туберкулеза методом микроскопии».

19. Распоряжение Президента Республики Адыгея № 120-рп от 30.09.2007г. «О внесении изменений в Распоряжение Президента Республики Адыгея № 63-рп от 30.09.2005г. о создании Координационного совета Республики Адыгея по проблемам ВИЧ/СПИДа и туберкулеза».

20. Распоряжение Кабинета Министров Республики Адыгея № 300-р от 11.12.2006г. «О Республиканской целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера на 2007-2011 годы»».

21. Постановление Кабинета Министров Республики Адыгея № 205 от 06.12.2004г. «О повышении надбавки к должностному окладу (ставке) работникам фтизиатрической службы Республики Адыгея в связи с опасными для здоровья и особо-тяжелыми условиями труда».

22. Постановление Кабинета Министров Республики Адыгея №59 от 11.04.2005г. «Об утверждении Правил обеспечения лиц, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с туберкулезом и больных туберкулезом, бесплатными медикаментами для лечения туберкулеза в амбулаторных условиях в ГУЗ «АРКПТД» и противотуберкулезных кабинетах ЛПУ РА».

23. Постановление Кабинета Министров Республики Адыгея № 123 от 25.07.2005г. «Об утверждении Положения об оплате труда работников здравоохранения государственных учреждений здравоохранения Республики Адыгея».

24. Республиканский закон № 339 от 29.07.2005г. «Об организации предупреждения туберкулеза в Республике Адыгея».

25. Приказ МЗ РА № 61 от 06.02.2004г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Республике Адыгея».

26. Приказ МЗ РА № 374 от 23.08.2004г. «О введении в действие «Инструкции по организации диспансерного наблюдения и учету контингентов ПТУ», утвержденной Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.

27. Решение коллегии от 24.11.2009г. «О ходе исполнения решения коллегии МЗ РА от 22.12.2008 г. «О состоянии и мерах по улучшению противотуберкулезной помощи в Республике Адыгея»».

28. Положение МЗ РА и УИН МЮРФ по РА № 18/978 от 28.10.1999г. «О порядке взаимодействия специализированных ЛПУ МЗ РА и медицинской службы УИН МЮРФ по РА».

29. Приказ МЗ РА и УФСИН России по РА № 258/541 от 27.12.2005г. «О мероприятиях по профилактике туберкулеза в учреждениях уголовно-исполнительной системы Республики Адыгея на 2005-2010гг.».

30. Приказ МЗ РА и Управления РПН по РА (Адыгея) № 23/6 от 15.01.2010г. «О совершенствовании флюорографического обследования населения Республики Адыгея».

31. Приказ МЗ РА № 497 от 11.07.2011г. «О реализации в Республике Адыгея Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в российской Федерации».

32. Приказ МЗ РА и АРКПТД № 48/18 от 26.02.2002г. «О Флюорографическом и рентгенологическом обследовании населения г. Майкопа».

33. Комплексный план основных мероприятий по диагностике, лечению и профилактике туберкулеза, ежегодно утверждаемый Министром здравоохранения РА.

34. Приказ МЗ РА № 553 от 29.12.2005г. «О реализации Постановления Кабинета Министров Республики Адыгея № 59 от 11.04.2005г.».

35. Приказ МЗ РА № 430 от 27.07.2007г. «Об организации контролируемого амбулаторного лечения больных туберкулезом».

36. Приказ МЗ РА № 201 от 13.04.2007г. «О выявлении бациллярных больных туберкулезом в лечебно-профилактических учреждениях республики и проведении обучающего семинара для врачей-лаборантов КДЛ ОЛС по выявлению кислотоустойчивых микобактерий».

37. Приказ МЗ РА № 396 от 19.05.2009г. «О совершенствовании системы мониторинга больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в противотуберкулезной службе Республики Адыгея».

38. Приказ МЗ РА № 481 от 19.06.2012г. «О выявлении больных туберкулезом в Республике Адыгея».

39. Приказ МЗ РА № 625 от 17.08.2012г. «О совершенствовании отчетности по флюорографическому и бактериологическому обследованию населения Республики Адыгея».

40. Приказ ГУЗ «АРКПТД» № 17 от 20.20.2006г. «О правилах обеспечения лиц, находящихся под наблюдением в связи с туберкулезом и больных туберкулезом, бесплатными медикаментами».

41. Приказ ГУЗ «АРКПТД» № 199 от 25.11.2009г. «О мерах по обеспечению инфекционного контроля в ГУЗ «АРКПТД».

42. Приказ ГУЗ «АРКПТД» № 81 от 21.05.2009г. «О совершенствовании системы мониторинга больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в противотуберкулезной службе Республики Адыгея».

43. Приказ ГУЗ «АРКПТД» № 131 от 15.06.2010г. «О проведении контролируемого амбулаторного лечения больных туберкулезом с МЛУ».

44. Проект «Спутник», г. Томск, 2011 г.

45. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, Российское общество фтизиатров, Издание первое, 2013 г.

46. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, Российское общество фтизиатров, Издание первое, 2013 г.

46. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в российской федерации на современном этапе, 2013 год, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов, А.Г. Самойлова,



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

## СОДЕРЖАНИЕ

1. О ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА .....	3
Этиология и патогенез туберкулеза .....	3
Ворота инфекции .....	3
Патогенность .....	5
2. ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА .....	5
Первичный туберкулёз .....	7
Гематогенный туберкулёз .....	11
Вторичный туберкулёз .....	13
3. ОСЛОЖНЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ .....	16
Причина смерти больных легочным туберкулёзом .....	16
4. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ...	18
Обязательный диагностический минимум (ОДМ) .....	18
Этапы и методы лабораторной диагностики .....	19
Методы лучевой диагностики .....	21
5. ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ .....	22
Общие принципы химиотерапии .....	22
Режимы химиотерапии .....	23
6. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА .....	28
7. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ .....	29
Сахарный диабет .....	29
Беременность .....	29
Почечная недостаточность .....	31
Печёночная недостаточность .....	31
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки .....	31
Судорожные состояния .....	32
Психические нарушения .....	32
Пожилой возраст .....	32
8. ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА .....	32
. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ .....	33
10. ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	34
Монорезистентность .....	35

Полирезистентность .....	35
Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) .....	35
Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) .....	35
11. ДИАСКИНТЕСТ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ .....	36
12. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ .....	39
13. ХИМИОТЕРАПИЯ В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ	49
14. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ОРГА- НОВ ДЫХАНИЯ .....	50
Коллапсотерапия .....	50
Клапанная бронхоблокация .....	51
15. ТУБЕРКУЛЁЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ .....	51
16. ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ .....	56
17. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁ- ЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ .....	61
18. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА .....	66
19. ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ .....	81
<i>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</i> .....	94

**Пляскина Ольга Владимировна, Чамокова Ася Январовна**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ**

**Учебно-методическое пособие**

Подписано в печать 29.05.2015 г.

Формат бумаги 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага ксероксная. Гарнитура Таймс.

Усл. печ. л. 6,25. Заказ №109. Тираж 100 экз.

Издательство МГТУ

385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191